# Implicações teóricas e práticas das características da FARMÁCIA

Débora Luana Ribeiro Pessoa
(ORGANIZADORA)

# Implicações teóricas e práticas das características da FARMÁCIA

Débora Luana Ribeiro Pessoa
(ORGANIZADORA)

Ciências Biológicas e da Saúde

Implicações teóricas e práticas das características da farmácia


**Diagramação:** Camila Alves de Cremo
**Correção:** Mariane Aparecida Freitas
**Indexação:** Gabriel Motomu Teshima
**Revisão:** Os autores
**Organizadora:** Débora Luana Ribeiro Pessoa

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

I34 Implicações teóricas e práticas das características da farmácia / Organizadora Débora Luana Ribeiro Pessoa. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia
ISBN 978-65-5983-628-4
DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.284210311

1. Farmácia. I. Pessoa, Débora Luana Ribeiro (Organizadora). II. Título.

CDD 615

**Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166**

**Atena Editora**
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

## DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

Ano 2021

**DECLARAÇÃO DA EDITORA**

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access, desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce,* ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

# APRESENTAÇÃO

A obra “Implicações teóricas e práticas das características da Farmácia” que tem como foco principal a apresentação de trabalhos científicos diversos que compõe seus 16 capítulos, relacionados às Ciências Farmacêuticas e Ciências da Saúde. A obra abordará de forma interdisciplinar trabalhos originais, relatos de caso ou de experiência e revisões com temáticas nas diversas áreas de atuação do profissional Farmacêutico nos diferentes níveis de atenção à saúde.

O objetivo central foi apresentar de forma sistematizada e objetivo estudos desenvolvidos em diversas instituições de ensino e pesquisa do país. Em todos esses trabalhos a linha condutora foi o aspecto relacionado à atenção e assistência farmacêutica, farmacologia, saúde pública, controle de qualidade, produtos naturais e fitoterápicos, práticas integrativas e complementares, COVID-19 entre outras áreas. Estudos com este perfil podem nortear novas pesquisas na grande área das Ciências Farmacêuticas.

Temas diversos e interessantes são, deste modo, discutidos aqui com a proposta de fundamentar o conhecimento de acadêmicos, mestres e todos aqueles que de alguma forma se interessam pela Farmácia, pois apresenta material que apresenta estratégias, abordagens e experiências com dados de regiões específicas do país, o que é muito relevante, assim como abordar temas atuais e de interesse direto da sociedade.

Deste modo a obra “Implicações teóricas e práticas das características da Farmácia” apresenta resultados obtidos pelos pesquisadores que, de forma qualificada desenvolveram seus trabalhos que aqui serão apresentados de maneira concisa e didática. Sabemos o quão importante é a divulgação científica, por isso evidenciamos também a estrutura da Atena Editora capaz de oferecer uma plataforma consolidada e confiável para estes pesquisadores exporem e divulguem seus resultados. Boa leitura!

Débora Luana Ribeiro Pessoa

## SUMÁRIO

# CAPÍTULO 1

# A IMPORTÂNCIA E CONTRIBUIÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS PARA O FORTALECIMENTO DA IMUNIDADE: UMA REVISÃO DA LITERATURA

*Data de aceite: 26/10/2021*
*Data de submissão: 27/09/2021*

**Géssica Gennifer Moura de Lemos**
Centro Universitário do Vale do Ipojuca – UNIFAVIP
Caruaru – PE
http://lattes.cnpq.br/2358112557143760

**Mayara Stéphanny de Oliveira Neves Silva**
Centro Universitário do Vale do Ipojuca – UNIFAVIP
Caruaru – PE
http://lattes.cnpq.br/1076484042296858

**José Edson de Souza Silva**
Centro Universitário do Vale do Ipojuca – UNIFAVIP
Caruaru – PE
http://lattes.cnpq.br/8529937109441457

**RESUMO:** O que se entende hoje por fitoterapia tem suas raízes nos primórdios da humanidade, estando diretamente associada à biodiversidade de cada região e à cultura de um povo. Com o passar dos anos o uso dessa ciência tem sido aplicado para diversas finalidades, incluindo o fortalecimento da imunidade, isso porque ter uma imunidade fortalecida auxilia no combate a qualquer tipo de infecção, sendo fundamental estimular o aumento do sistema imune para deixa-lo mais resistente contra ataques patogênicos. O objetivo do estudo foi realizar um levantamento literário sobre a importância de plantas medicinais para o fortalecimento da imunidade, além de identificar espécies de plantas medicinais com ação imunoestimulante descrevendo seus respectivos mecanismos de ação, para isso foram selecionados 30 (trinta) materiais inerentes ao tema da pesquisa, resultando em 23 (vinte e três) plantas medicinais de ação imunoestimulante comprovada e demais informações quanto às vantagens do uso da fitoterapia.

**PALAVRAS-CHAVE:** Fitoterapia; Plantas medicinais; Imunidade; Imunoestimulante.

## THE IMPORTANCE AND CONTRIBUTION OF MEDICINAL PLANTS TO STRENGTHENING IMMUNITY: A LITERATURE REVIEW

**ABSTRACT**: What is understood today by phytoterapy has its roots in the beginnings of humanity, being directly associated with the biodiversity of each region and the culture of a people. Over the years, the use of this science has been applied for several purposes, including strengthening immunity, because having a stronger immunity helps to fight any type of infection, it is essential to stimulate the increase of the immune system to make it more resistant against pathogenic attacks. The purpose of the Study was to conduct a literary survey on the importance of medicinal plants for strengthening immunity, in addition to identifying species of medicinal plants with immunostimulating action describing their respective mechanisms of action, for this, 30 (thirty) materials inherent to the research topic were selected, resulting in 23 (twenty-three) medicinal plants of proven immunostimulating action and other information

regarding the advantages about the using of phytoterapy.
**KEYWORDS**: Phytotherapy; Medicinal plants; Immunity; Immunostimulant.

## 1 I INTRODUÇÃO

Ter a imunidade fortalecida ajuda o corpo a combater infecções, pois um organismo com a imunidade íntegra tanto apresenta mais resistência, como também se recupera mais rápido caso seja infectado (AMBRÓSIO et al., 2020). Algumas substâncias conhecidas como imunomoduladores tem a capacidade de modificar a resposta imunológica, dentre essas substâncias estão os imunoestimulantes cuja função é intensificar as ações do sistema imunológico, que é o sistema de defesa responsável por proteger um organismo contra agentes infecciosos (VILAR et al., 2019).

O uso de espécies vegetais para o tratamento de enfermidades tem sido relatado desde a antiguidade de modo que cada povo traz consigo conhecimentos ancestrais sobre plantas medicinais, transmitindo esse conhecimento para as novas gerações (COELHO; LOPES JUNIOR, 2015). Nesse contexto, plantas medicinais com o potencial de modular positivamente a resposta imunológica, remetendo a uma ação imunoestimulante, vem sendo relatadas nas obras de alguns autores, como é o caso de Saad et al. (2016) e Vilar et al. (2019).

O uso da fitoterapia consiste em uma forma de tratamento tão eficaz quanto a alopatia, de maneira que nos locais onde seu uso é praticado, diversos aspectos positivos são relatados. Dentre as vantagens do uso de plantas medicinais encontram-se: a eficácia; o baixo custo; os efeitos colaterais reduzidos; os estímulos aos hábitos de vida saudáveis; a promoção da aceitação de terapias alternativas por parte dos usuários; além de criar uma relação de aproximação entre o meio científico e o popular (BOSSE, 2014).

Desta forma, o presente trabalho objetivou realizar uma revisão narrativa, a fim de apresentar plantas medicinais de ação imunoestimulante comprovada em estudos disponíveis na literatura, evidenciando a importância em ter um sistema imune fortalecido, as vantagens do uso de plantas medicinais e da fitoterapia.

## 2 I METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura (RNL) que não dispõe critérios explícitos e sistemáticos para a busca e análise crítica (BIBLIOTECA DANTE MOREIRA LEITE, 2021). Sendo assim, contém um caráter amplo com a finalidade de realizar um levantamento científico sobre a importância de plantas medicinais para o fortalecimento da imunidade, identificando as espécies com ação imunoestimulante, bem como descrevendo os seus mecanismos de ação.

A revisão foi realizada através de uma pesquisa bibliográfica no Google Scholar (Google Acadêmico), também foram utilizadas as bases de dados PubMed, MEDLINE,

SCIELO, LILACS e BVS. Os termos usados como Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH) foram: Fitoterapia, Plantas Medicinais, Imunologia e Imunomodulação, organizados da seguinte maneira: (tw:(Phytotherapy)) AND (tw:(Medicinal Plants)) OR (tw:(Plantas Medicinales)) AND (tw:(Immunology)) OR (tw:(Inmunología)) AND (tw:(Immunomodulation)) OR (tw:(Inmunomodulación)).

A coleta de dados foi organizada mediante uma planilha elaborada a partir dos materiais coletados empregando os (DeCS/MeSH), essa planilha norteou o curso da pesquisa, estabelecendo informações como: quantidade de material coletado e descartado, o tipo desse material (um artigo, uma dissertação ou outra categoria), as fontes de pesquisa e o assunto de relevância para o tema, com o objetivo de facilitar o processo de inclusão e exclusão do material coletado.

Atenderam aos critérios de inclusão os estudos nos quais os autores citaram a comprovação da atividade imunoestimulante da planta, também foram considerados estudos cujos autores relataram a importância de terapias naturais (fitoterapia) como uso de plantas medicinais para o fortalecimento da imunidade. Para ser incluso, foi avaliado a disponibilidade do material publicado em ao menos um dos idiomas (português, inglês e espanhol) entre o período de 2011 a 2021. Foram excluídos os estudos que relataram plantas com atividade imunossupressora ao invés de imunoestimulante, aqueles cujo acesso foi impossibilitado, estudos cujos autores não utilizaram metodologia clara, os publicados antes do ano de 2011, tal como os estudos disponíveis em outros idiomas diferentes dos mencionados no critério de inclusão.

## 3 I RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, foram encontrados 108 estudos com os descritores citados, nesta análise estavam artigos, dissertações, monografias, teses, leis, RDC (Resolução da Diretoria Colegiada), decretos, portarias, sites governamentais e livros pertinentes ao tema da pesquisa. Desses, foram excluídos 65 arquivos, sendo 29 por não apresentar a comprovação das atividades imunoestimulante, 26 porque estavam fora do recorte temporal dos últimos dez anos e 10 por ter o acesso restrito e/ ou estar disponíveis em outro idioma que não eram português, inglês ou espanhol.

Após avaliação, 43 materiais foram considerados aptos de acordo com os critérios de inclusão, dos quais 13 foram utilizados para a montagem do pré-projeto de pesquisa e 30 foram utilizados para a produção desse artigo, resultando em 23 plantas medicinais com ação imunoestimulante e demais informações pertinentes ao tema do trabalho. Esse esquema de escolha se encontra ilustrado na figura 1 e o material selecionado foi discutido, analisado e organizado a partir do conteúdo abordado nesta revisão.
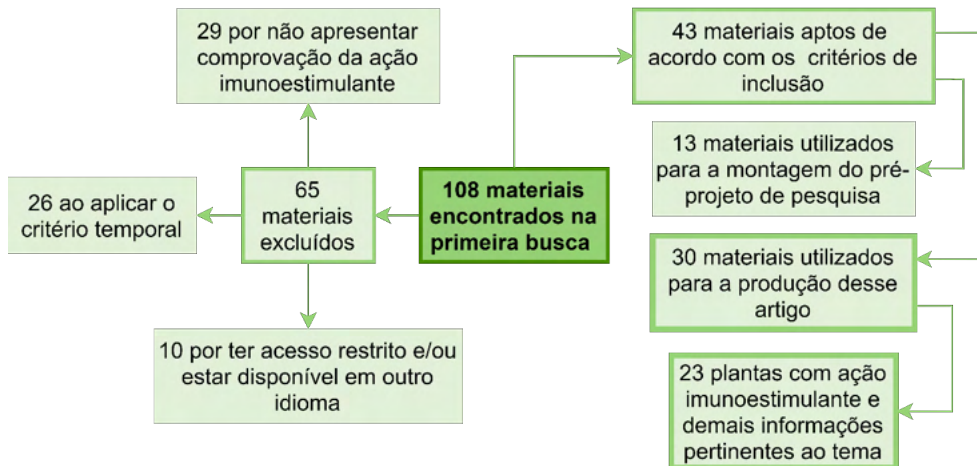
Figura 1 – Fluxograma da escolha dos materiais.

Fonte: Autores.

Nesse estudo, foram encontradas 23 (vinte e três) plantas medicinais com ação imunoestimulante comprovada, tendo como nome popular: alcaçuz, alho, anamú, astragalo, babosa, bolsa mullaca, caju, canela, castanha-da-índia, cebolinha, copaíba, cúrcuma, equinácea, gengibre, ginseng coreano, limão, mastruz, noni, romã, transagem, tuia, unha de gato e urtiga. Apresenta-se na Tabela 1 a referência do estudo analisado com o nome do autor e o ano; a planta medicinal abordada no estudo (nome cientifico e nome popular); e os resultados encontrados, evidenciando principalmente o mecanismo de ação imunoestimulante.

| AUTOR E ANO | PLANTA MEDICINAL | RESULTADOS |
|---|---|---|
| FARIAS, 2020 | *Aesculus hippocastanum* L. (Castanha-da-índia) | Uma lectina encontrada na *A. hippocastanum*, obtida no estudo através do pó das sementes da planta, demonstrou um efeito imunomodulador sobre esplenócitos de camundongos por meio da proliferação celular; liberação das citocinas IL-6, IL-10 e TNF-α; e liberação de oxido nítrico. |
| OLIVEIRA, 2018 | *Echinacea purpurea* (Equinácea) | Testes in vitro, utilizando o extrato seco da *E. purpurea*, que foi fornecido pronto através de doações de farmácias magistrais para o estudo, revelaram um efeito positivo frente a modulação da atividade imunológica celular, através de um mecanismo indireto que resulta na estimulação da fagocitose por macrófagos e um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio, ambos de forma dose dependente. |
| SABA et al., 2018 | *Panax ginseng* (Ginseng Coreano) | A suplementação diária de camundongos, por via oral, com extratos de *P. ginseng* comercializados na Coreia, na dose de 500 mg/kg, por duas semanas; demonstrou que o extrato de ginseng vermelho preto, extrato de ginseng vermelho fermentado e sobretudo o extrato de ginseng vermelho, foi capaz de aumentar a quantidade de células no timo, bem como realizar a ativação dos subtipos celulares T e B nesses tecidos animais. |

| | | |
|---|---|---|
| YIN et al., 2018 | *Plantago asiatica* L. (Transagem) | Um heteropolissacarídeo extraído das folhas de *P. asiatica*, quando aplicado em cultura de células, foi capaz de estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF-α e IL-1β em células de macrófago RAW264.7. Os autores ainda destacam que a substância química responsável pela ação imunoestimulante é provavelmente a pectina, por representar a principal fração do polissacarídeo utilizado. |
| HERRERA et al., 2018 | *Urtica dioica* L. (Urtiga) | A suplementação com o extrato aquoso das folhas de *U. dioica*, rico em polifenóis, quando administrado por via intragástrica em ratos, foi capaz de promover a diferenciação dos linfócitos T em células CD4+ e CD8+, aumentar a contagem de leucócitos, bem como aumentar a concentração de células CD4+, monócitos e linfócitos T totais à nível sanguíneo. |
| AYEKA et al., 2017 | *Glycyrrhiza uralensis* Fisch (Alcaçuz) | Os polissacarídeos obtidos no estudo através das raízes secas de *G. uralensis* por meio do extrato hidroalcóolico, quando administrados por via oral em camundongos, foram capazes de aumentar o peso e o índice dos órgão imunológicos timo e baço; aumentar a população de linfócitos T; ativar a população de células imunes CD4+ e CD8+; estimular a liberação de citocinas, especialmente IL 2, IL 6, IL 7; e diminuir os níveis de TNF-α. |
| SISLEY et al., 2017 | *Physalis angulata* L. (Bolsa mullaca) | A administração oral do extrato aquoso liofilizado de *P. angulata*, rico em fenóis e compostos derivados de alcaloides e nitrilos, que foi obtido utilizando a planta por inteiro; quando administrado nesses animais foi capaz de aumentar o percentual de linfócitos e segmentados nas concentrações de 8,6 mg/kg e 17,2 mg/kg, sendo esta última dosagem considerada como de melhor ação imunoestimulante, apresentando um efeito semelhante ao da isoprinosina (fármaco imunoestimulante) na dose de 14,7 mg/kg. |
| BELTRÁN et al., 2017 | *Citrus limon* (Limão) | A alimentação de peixes com dietas enriquecidas com o pó da casca de *C. limon* desidratada à 1,5% e 3%, durante 15 dias, foi capaz de melhorar a imunidade humoral (imunoglobulina M sérica) e celular (atividade da peroxidase e capacidade fagocítica dos leucócitos), bem como a expressão de alguns genes relacionados à imunidade (nkefa, il1b, igth e csfr1), representando um aumento significativo dos parâmetros imunes inatos, adaptativos, celulares e humorais. |
| SOUSA et al., 2017 | *Morinda citrifolia* L. (Noni) | A administração oral do suco puro e na diluição de 1:10 da fruta de *M. citrifolia*, por nove dias em camundongos, demonstrou que esse consumo pode aumentar o número de leucócitos totais de forma dose dependente, bem como aumentar os níveis de citocinas no intestino (IFN-γ, TNF-α e IL-12) fígado (IFN-γ, TNF-α, IL-12, IL-4, IL-23 e IL-10) e rim, onde embora os efeitos tenham sido menores, os camundongos que receberam o suco na diluição de 1:10 apresentaram níveis aumentados da citocina inflamatória IL-12. |
| AHMED; YANG, 2017 | *Punica granatum* L. (Romã) | O subproduto das cascas e sementes de *P. granatum*, na forma de pó, quando administrado por meio de dieta basal em frangos de corte, foi capaz de aumentar linearmente o peso relativo do baço, bem como a concentração de IgA e IgG nesses animais. No estudo os autores ainda destacam que os principais componentes presentes no subproduto que desenvolveu a ação imunoestimulante nos animais foram polifenóis, flavonoides e taninos hidrolisáveis. |
| SILVA et al., 2015 | *Chenopodium ambrosioides* L.(Mastruz) | O extrato bruto hidroalcóolico das folhas de *C. ambrosioides*, aplicado por via oral na dose de 5 mg/kg em camundongos apresentou um efeito imunoestimulante por meio do aumento da produção e proliferação de células linfoides (linfócitos). |
| SILVA, 2015 | *Thuja occidentalis* Linn (Tuia) | O extrato seco e a fração de polissacarídeos obtidos através das partes aéreas de *T. occidentalis*, quando testado em esplenócitos de camundongos e células moleculares do sangue periférico humano in vitro, foram capazes de estimular a produção de citocinas, sobretudo a IL-1β e IL-6, comprovando a atividade imunoestimulante da planta. |

| | | |
|---|---|---|
| BALEKAR et al., 2014 | *Cinnamomum zeylanicum* L. (Canela) | A suspensão da fração polifenólica de *C. zeylanicum* proveniente da casca da planta, na concentração de 1 mg/ml, quando utilizada por via oral era capaz de melhorar a resposta humoral (produção de anticorpos), celular (Hipersensibilidade do Tipo Retardado – DTH) e inata (fagocitose de polimorfonucleares). Os autores ainda destacam o aumento no número de macrófagos peritoneais residentes. |
| HASSANIN et al., 2014 | *Zingiber officinale* Roscoe (Gengibre) | A suplementação alimentar do pó dos bulbos de *Z. officinale* na dieta de peixes foi capaz de apresentar uma melhora significativa na atividade da lisozima e na imunoglobulina M (IgM), conferindo-lhes um benefício aditivo no estado imunológico. |
| BEZERRA, 2013 | *Anacardium occidentale* L. (Caju) | A administração por via oral do suco de *A. occidentale* adicionado com a farinha do bagaço do mesmo, tanto do fruto maduro quanto verde, durante 19 dias na dose de 300 mg/kg, em camundongos imunizados com hemácias de carneiro, foi capaz de apresentar uma melhora na resposta imune humoral (aumento da produção de anticorpos) e celular (Hipersensibilidade do Tipo Retardado – DTH). A autora ainda destaca que o suco e as farinhas do bagaço do caju verde e maduro apresentaram quantidades significativas de polifenóis e vitamina C. |
| UEDA; TAKEUCHI; WAKO, 2013 | *Allium fistulosum* L. (Cebolinha) | A administração oral do muco proveniente das cavidades internas das folhas verdes de *A. fistulosum* em camundongos, foi capaz de aumentar a função imunológica das células peritoneais, a produção de Fator de Necrose Tumoral (TNF), a liberação de Interleucina-12 (IL-12) e a fagocitose, bem como provocar um aumento na produção de interferon (IFN) a partir de células do baço e na atividade das células Natural Killer (NK), remetendo a um aumento da imunidade natural. |
| GUIDOTTI, 2013 | *Copaifera langsdorffii* Desf. (Copaíba) | A adição de óleo-resina a 0,2%, proveniente do tronco de C. *langsdorffii*, na dieta de frangos de corte, foi capaz de apresentar um efeito aditivo frente a resposta imune humoral de mucosas e nos níveis de anticorpos. |
| AGUINAGA, 2013 | *Uncaria tomentosa* (Unha de gato) | A suplementação oral na ração de tilápias nilóticas por 21 dias com o extrato aquoso (10 mg/ml) das cascas de *U. tomentosa*, foi capaz de influenciar a resposta imune inata e adaptativa positivamente. Sendo essa ação comprovada pelo incremento da expressão de IgM no baço observada 24 horas após o desafio (HPD) com *Streptococcus agalactiae*; um aumento na quantidade de leucócitos, de forma dose dependente, às 6 HPD no sangue; um grande incremento de leucócitos no local da inflamação às 24 HPD; e um aumento no tamanho e número dos centros melanomacrófagos do baço. |
| QIN et al., 2012 | *Astragalus membranaceus* (Astragalo) | O extrato das raízes secas de *A. membranaceus* quando utilizado em cultura de células, foi capaz de aumentar a atividade de uma enzima chamada heparanase, aumentar a migração celular, os níveis de mRNA e a secreção de IL-1β e TNF- α em macrófagos, traduzindo sua ação imunoestimulante através da ativação dessas células. |
| NDONG; FALL, 2011 | *Allium sativum* (Alho) | A suplementação oral de tilápias, com 0,5 g/kg do extrato seco (farinha) dos bulbos de *A. sativum*, foi capaz de melhorar significativamente a contagem de leucócitos, explosão respiratória, índice e atividade fagocítica, bem como a atividade da lisozima, remetendo às propriedades imunoestimulantes da planta. |
| DUHARTE et al., 2011 | *Petiveria alliacea* L. (Anamú) | O pó extraído das folhas de *P. alliacea*, demonstrou um nível protetor significativo para biomarcadores imunológicos centrais e periféricos quando administrados por via oral em camundongos. As doses mais altas do extrato foram capazes de aumentar o peso do timo, a concentração total de linfócitos e neutrófilos, bem como a quantidade de células formadoras de anticorpos IgG totais. |

| | | |
|---|---|---|
| VAHEDI et al., 2011 | *Aloe vera* (Babosa) | Os polissacarídeos extraídos das folhas de *A. vera* quando administrado por via oral em coelhos, foi capaz de estimular a resposta imune celular e humoral a partir do aumento dos níveis de linfócitos CD4+ e CD8+ no sangue e da concentração sérica das imunoglobulinas IgM e IgG. |
| BHARDWAJ et al., 2011 | *Curcuma longa* L. (Cúrcuma) | O extrato metanólico das folhas de *C. longa* a 50%, quando aplicado em sistema de modelo animal, foi capaz de promover um aumento de cerca de 30% da atividade fagocítica de macrófagos contra células de levedura, bem como uma ligeira elevação da albumina, alfa-1, alfa-2, beta e gama globulina. |

Tabela 1 – Descrição da ação imunoestimulante das plantas dos estudos selecionados.

Fonte: Autores.

Ao analisar a tabela com as plantas medicinais que compõe esta revisão e relacionar essa informação com o conhecimento de que cada nação é detentora de uma biodiversidade própria, verifica-se que o uso de plantas para fins terapêuticos aparece como uma resposta lógica as necessidades da população. Sendo essa afirmação corroborada pelo fato de que boa parte dos medicamentos em circulação hoje no comércio foram originados de plantas medicinais e seus derivados.

O aumento do uso de medicamentos à base de plantas medicinais e o próprio conhecimento popular, por vezes incompleto e baseado no fato dessas plantas eventualmente constituírem o único mecanismo disponível para o tratamento de certas doenças, traz consigo a necessidade de aumentar o acervo de informações sobre o tema. Desse modo, precisa-se de mais pesquisas voltadas para o esclarecimento e elucidação dos mecanismos de ação dessas plantas, visando a minimização de efeitos colaterais e toxicológicos, na tentativa de disseminar formas de uso seguras e confiáveis (FIRMO et al., 2011).

## 4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nesse levantamento bibliográfico, no que diz respeito ao conhecimento ascendente de eficácia terapêutica da fitoterapia, as vantagens atreladas a aplicação dessa ciência, a importância de uma imunidade fortalecida e a descoberta de inúmeras plantas medicinais com potencial ação imunoestimulante nos últimos tempos, das quais 23 foram abordadas nesse trabalho. A fitoterapia revela-se como uma alternativa válida para o fortalecimento da imunidade, embora, mais estudos sejam necessários para uma melhor compreensão dessa prática quando voltada para a imunoestimulação.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus, aos nossos familiares e amigos pelo apoio até aqui e ao professor MSc. José Edson de Souza Silva por toda paciência e ajuda durante a orientação nesse trabalho.

## REFERÊNCIAS

AGUINAGA, Jefferson Yunis. **Avaliação do crescimento e da atividade imune de tilápias alimentadas com dietas suplementadas com unha de gato (*Uncaria tomentosa*)**. 94 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Aquicultura, Universidade Estadual Paulista – Unesp, São Paulo, 2013.

AHMED, Sonia T.; YANG, Chul-Ju. **Effects of Dietary *Punica granatum* L. By-products on Performance, Immunity, Intestinal and Fecal Microbiology, and Odorous Gas Emissions from Excreta in Broilers**. The Journal Of Poultry Science. Suncheon, p. 1-32. jan. 2017.

AMBRÓSIO, Carmem Lygia Burgos et al. **Informativo de Práticas Alimentares Durante e Após a Covid-19: Das Compras ao Preparo**. Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, Vitória de Santo Antão, 48 p. 2020.

AYEKA, Peter Amwoga et al. **The immunomodulatory activities of licorice polysaccharides (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.) in CT 26 tumor-bearing mice. Bmc Complementary And Alternative Medicine**, [S.L.], v. 536, n. 17, p. 1-9, 15 dez. 2017.

BALEKAR, Neelam et al. **Modulatory activity of a polyphenolic fraction of *Cinnamomum zeylanicum* L. bark on multiple arms of immunity in normal and immunocompromised mice**. Journal Of Applied Pharmaceutical Science. Pune, p. 114-122. jul. 2014.

BELTRÁN, José María García et al. **Dietary dehydrated lemon peel improves the immune but not the antioxidant status of gilthead seabream (*Sparus aurata* L.). Fish & Shellfish Immunology**. Múrcia, p. 426-436. mar. 2017.

BEZERRA, Camila Freitas. **Efeito do Suco de Caju (*Anacardium occidentale* L.) Adicionado de Farinhas do Bagaço de Caju Sobre a Resposta Imunológica em Camundongos**. 86 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Bioquímica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2013.

BHARDWAJ, Ritwiz s et al. ***Curcuma longa* leaves exhibits a potential antioxidant, antibacterial and immunomodulating properties**. International Journal Of Phytomedicine. [S. L.], p. 270-278. mar. 2011.

BIBLIOTECA DANTE MOREIRA LEITE (São Paulo). Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo – USP. **Revisão de Literatura**. Disponível em: https://www.ip.usp.br/site/biblioteca/revisao-de-literatura/. Acesso em: 05 mar. 2021.

BOSSE, Tamara Simão. **Fitoterápicos no SUS**. 2014. 42 p. Monografia (Especialização) - Curso de Farmacologia, Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC, Criciúma, 2014.

COELHO, Ketellen Mayara; LOPES JUNIOR, Hilton. **Fitoterapia Racional: Riscos da Automedicação e Terapia Alternativa**. Revista Saberes, São Paulo, v. 3, p. 35-44, jul. 2015.

DUHARTE, Alexander Batista et al. **Efecto protector de *Petiveria alliacea* L. (Anamú) sobre la inmunosupresión inducida por 5-fluoruracilo en ratones Balb/c**. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas, Cuba, v. 3, n. 10, p. 256-264, maio 2011.

FARIAS, Maxmiliana Fernanda Alves Mariano Soares de. **Purificação, Caracterização e Atividade Imunomoduladora de uma Lectina da Semente de Castanha–da-índia (*Aesculus hippocastanum* L.)**. 78 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Bioquímica e Fisiologia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2020.

FIRMO, Wellyson da Cunha Araújo et al. **Contexto Histórico, Uso Popular e Concepção Científica Sobre Plantas Medicinais**. Caderno de Pesquisa, São Luís, v. 18, n. especial , p. 90-95, dez. 2011.

GUIDOTTI, Micaela. **O Efeito do Óleo-resina de Copaíba sobre o Desempenho e Imunidade de Frangos Desafiados com *Escherichia coli* patogênica**. 85 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Veterinária, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2013.

HASSANIN, M. El-Sayed et al. **Dietry effect of ginger (*Zingiber officinale* roscoe) on growth performance, immune response of nile tilapia (oreochromis niloticus) and disease resistance against aeromonas hydrophila**. Abbassa Int. J. Aqua., Sharkia, v. 7, n. 1, p. 35-52, jan. 2014.

HERRERA, Sara Beatriz et al. **Effects of extract of *Urtica dioica* L. (stinging nettle) on the immune response of rats with severe malnutrition**. Journal Of Complementary Medicine Research. México, p. 63-73. out. 2018.

NDONG, Diegane; FALL, Jean. **The effect of garlic (*Allium sativum*) on growth and immune responses of hybrid tilapia (*Oreochromis niloticus* x *Oreochromis aureus*)**. Journal of Clinical Immnunology and Immunopathology Research. [S. L.], p. 1-9. jan. 2011.

OLIVEIRA, Bárbara Gonçalves de. **Avaliação das Atividades Antimicrobiana e Imunomoduladora e Quantificação de Marcadores Vegetais em Extratos Secos de *Echinacea purpurea***. 120 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2018.

QIN, Qiaojing et al. ***Astragalus membranaceus* Extract Activates Immune Response in Macrophages via Heparanase.** Molecules. Shanghai, p. 7232-7240. jun. 2012.

SAAD, Glaucia de Azevedo et al. **Fitoterapia Contemporânea: Tradição e Ciência na Prática Clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda, 2ª ed. 2016.

SABA, Evelyn et al. **A comparative study on immune-stimulatory and antioxidant activities of various types of ginseng extracts in murine and rodent models**. Journal of Ginseng Research. Republic of Korea, p. 577-584. jul. 2018.

SILVA, Caio César de Andrade Rodrigues. **Obtenção e Avaliação Farmacológica de Extrato Seco Padronizado à Base da Espécie Vegetal *Thuja occidentalis* linn**. 189 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Inovação Terapêutica, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2015.

SILVA, Dimitre Luz Felipe da et al. **Potencial Anti-inflamatório das Folhas de *Chenopodium ambrosioides* L. no Modelo de Cistite Hemorrágica em Camundongos**. Revista de Ciências da Saúde, São Luís, v. 17, n. 1, p. 25-32, jun. 2015.

SISLEY, Glendy Mildreth Marin et al. **Actividad inmunoestimulante del extracto acuoso liofilizado de la planta entera de *Physalis angulata* L. en ratas albinas cepa Holtzman**. Revista Peruana de Medicina Integrativa, Perú, v. 1, n. 2, p. 38-46, mar. 2017.

SOUSA, Beatriz Coutinho de et al. **Effects of short-term consumption of *Morinda citrifolia* (Noni) fruit juice on mice intestine, liver and kidney immune modulation**. Food And Agricultural Immunology. Minas Gerais, p. 528-542. mar. 2017.

UEDA, Hiroshi; TAKEUCHI, Atsuko; WAKO, Tadayuki. **Activation of Immune Responses in Mice by an Oral Administration of Bunching Onion (*Allium fistulosum*) Mucus**. Bioscience, Biotechnology, And Biochemistry. Tsu, p. 1809-1813. set. 2013.

VAHEDI, Ghasem et al. **The effect of *Aloe vera* extract on humoral and cellular immune response in rabbit.** African Journal Of Biotechnology. Azad, p. 5225-5228. jun. 2011.

VILAR, Daniela de Araújo et al. **Plantas Medicinais: Um Guia Prático**. Sergipe: IFS, 2019.

YIN, Jun-Yi et al. **Molecular properties and immunomodulatory activities of a water-soluble heteropolysaccharide isolated from *Plantago asiatica* L. leaves**. Natural Product Research, Nanchang, v. 33, n. 11, p. 1678-1681, jan. 2018.

# CAPÍTULO 2

## AÇÃO E IMPORTÂNCIA DA VITAMINA D NO ORGANISMO

*Data de aceite: 26/10/2021*

**Ângela Cristina Cruz Barros**
Faculdade LS, Brasília, DF
http://lattes.cnpq.br/0711071174381454

**Cleiton Caetano dos Santos**
Faculdade LS, Brasília, DF
http://lattes.cnpq.br/0102585426110863

**Ingrid dos Santos Ferreira**
http://lattes.cnpq.br/8748952899561607

**Anna Maly de Leão e Neves Eduardo**
Faculdade LS, Brasília, DF
http://lattes.cnpq.br/3714651935396200

**RESUMO:** O papel fisiológico da vitamina D vem sendo amplamente debatido. Sua ação no metabolismo do cálcio já é bem conhecida. A alta prevalência mundial de hipovitaminose D e os riscos e as manifestações associadas a esta deficiência possuem grande relevância clínica, tendo em vista que os achados são recentes no que tange às ações endócrinas e não hormonais. Diante disso, o objetivo do trabalho é sintetizar informações da importância da vitamina D, por meio de uma revisão narrativa de literatura, com recurso a base de dados e artigos de referência. Apesar dos vários estudos reconhecerem o papel imunomodulador da vitamina D, os resultados e os conceitos não são uniformizados, nomeadamente em relação ao doseamento e níveis séricos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Vitamina D. Importância Clínica. Hipovitaminose D.

## PAPER ACTION AND IMPORTANCE OF VITAMIN D IN THE BODY

**ABSTRACT:** The physiological role of vitamin D has been widely debated. Its action on calcium metabolism is already well known. The high worldwide prevalence of hypovitaminosis D and the risks and manifestations associated with this deficiency have great clinical relevance, considering that the findings are recent with regard to endocrine and non-hormonal actions. Therefore, the objective of this work is to synthesize information on the importance of vitamin D, through a narrative literature review, using a database and reference articles. Although several studies recognize the immunomodulatory role of vitamin D, results and concepts are not uniform, particularly in relation to dosage and serum levels.

**KEYWORDS:** Vitamin D. Clinical Importance. Hypovitaminosis D.

### 1 | INTRODUÇÃO

Houve crescente aumento de estudos relativos ao papel da vitamina D em diferentes situações clínicas e funções biológicas. Sabe-se que a vitamina D é um precursor do hormônio solúvel em gordura e um nutriente imprescindível para o corpo humano, haja vista que contribui para afecções de toda ordem (DE OLIVEIRA, 2014). Os níveis séricos ideais podem ser alcançados através da suplementação. No entanto, recomenda-se também a exposição solar (RODRIGUES, 2019). O metabolismo

endógeno da vitamina D pode sofrer interferência de múltiplos fatores, como: estações do ano, hábitos culturais, exposição solar, região geográfica (DE OLIVEIRA, 2014).

Estima-se que mais de 1 bilhão de pessoas no mundo apresentam hipovitaminose D, o que representa um problema de saúde pública mundial (LICHTENSTEIN, 2013). O papel fisiológico da vitamina D não se restringe ao metabolismo ósseo, mas também se mostrou relacionado com a prevalência de diabetes, doenças cardiovasculares e doenças neuromusculares, graças à ativação de receptores presentes em diversos sistemas de órgãos. Além disso, também influencia na manutenção da homeostase e regulação do sistema imunológico (DE OLIVEIRA, 2014; RODRIGUES, 2019).

A deficiência de vitamina D mostra proporções epidêmicas, atingindo todas as faixas etárias, acompanhada de uma série de agravos à saúde. Devido alta prevalência e consequências, é necessária uma abordagem e ação multidimensional para estabelecimento de um tratamento adequado. Nesse sentido, tem-se a seguinte problemática: a vitamina D propicia benefícios sistêmicos no organismo além do papel clássico no metabolismo ósseo? A hipovitaminose D é um fator predisponente para patologias?

Dessa forma, o presente trabalho abordará o conhecimento científico relativo à temática, nomeadamente através da caracterização da vitamina D, sua fisiologia e importância no organismo humano. Além disso, determinará as evidências atuais em relação à suplementação e seus benefícios no que tange a prevenção de doenças e promoção de saúde, haja vista que se trata de uma estratégia terapêutica associada a diversas situações clínicas.

## 2 | MATERIAIS E MÉTODOS

Para concretização desta revisão narrativa e no sentido de responder ao objetivo proposto, foi efetuada análise, avaliação crítica e integração da literatura publicada a respeito da temática. Nesse sentido, esta revisão foi elaborada a partir de pesquisa em meio eletrônico a partir das bases de dados LILACS, MEDLINE, PubMed e SciELO, em virtude do reconhecimento no contexto científico dessas plataformas. A pesquisa foi realizada por meio de levantamento de referencial teórico em periódicos, artigos científicos, dissertações que reuniram e sintetizaram informações a respeito da fisiologia e avaliação das evidências sobre a importância da vitamina D na terapia de algumas doenças e no organismo humano.

Utilizou-se critérios de inclusão: artigos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol; online; com disponibilidade de acesso e publicações realizadas nos últimos 10 anos que dispuseram de informações relevantes para o estudo. Foram utilizados descritores, como: “vitamina D”, “deficiência”, “metabolismo” e “importância”. Além disso, foram excluídas bibliografias com informações não pertinentes com o objetivo do trabalho e aquelas nas quais se encontravam incompletas.

## 3 I DESENVOLVIMENTO

### 3.1 A vitamina D

As vitaminas são essenciais para o metabolismo e manutenção da homeostase corporal. Não são produzidas pelo organismo humano, com exceção da vitamina D, a qual é sintetizada endogenamente por meio de etapas dependentes de fatores externos (BORGES, 2014). A vitamina D começou assumir relevância clínica quando foi identificada como agente fundamental para o tratamento de doenças, em especial do raquitismo, doença conhecida desde o século XVII, caracterizada por alterações no metabolismo do cálcio e fósforo (PINHEIRO, 2015).

A vitamina D engloba-se no grupo de secoesteróides lipossolúveis derivados do colesterol, mais de 50 metabólitos diferentes já foram descritos. No entanto, as duas formas mais expressivas são a vitamina D2 ou ergocalciferol, advinda da irradiação ultravioleta sobre o ergosterol de plantas e fungos e a vitamina D3 ou colecalciferol, oriunda da ação de raios UVB no substrato 7-dehidrocolesterol presente na camada de Malpighi da epiderme humana. Ambas são metabolicamente idênticas, diferindo-se apenas pela estrutura molecular e origem e, desta forma, possuem ação equivalente anti-raquitismo e se destacaram como relevantes entre as formas conhecidas (PEREIRA, 2018; SEIJO, 2020).

É possível também a obtenção de vitamina D (as duas formas) através da ingestão de alimentos funcionais como peixes, óleo de fígado de bacalhau, cogumelos e gema de ovo (BORGES, 2014; PINHEIRO, 2015; DUTRA, 2020; RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ, 2019). Alimentos funcionais reduzem o risco de patologias e estão associados ao estado de saúde e bem-estar. Na década de 30, nos países europeus, surgiram alimentos enriquecidos com vitamina D, tais como leite e derivados, refrigerantes e cervejas com a finalidade de corrigir deficiências nutricionais (DE OLIVEIRA, 2014; NEVES, 2019).

Ambas as formas, após ingeridas ou produzidas endogenamente, sofrem sucessivas reações até se tornarem moléculas metabolicamente ativas para desempenhar diversas funções fisiológicas essenciais e contribuir para a homeostase corporal (BORGES, 2014). Nesse aspecto, observou-se que a vitamina D estava erroneamente classificada como vitamina, uma vez que essas substâncias além de serem obtidas por via exógena, também eram obtidas pela biossíntese de colesterol ou exposição solar. Diante disso, a partir do século XX, o colecalciferol é classificado como pró hormona esteróide e não como vitamina, como foi estabelecido inicialmente (PINHEIRO, 2015).

### 3.2 Síntese e metabolismo da Vitamina D

A principal fonte de obtenção de vitamina D está na sua produção cutânea através da exposição à luz solar. O 7-dehidrocolesterol, substância precursora presente na epiderme e derme humana, ao receber radiação ultravioleta B (UVB) em comprimentos

de onda entre 290 e 315 nanômetros, sofre uma reação fotolítica que o converte em pré-vitamina D3 e, uma vez formada, a pré-vitamina D3, instável ao calor, sofre reação de isomerização térmica culminando na formação da vitamina D3 (LICHTENSTEIN, 2013). Tanto a vitamina D3 ou colecalciferol, quanto a vitamina D2 ou ergocalciferol, ao atingirem a circulação sanguínea, são acopladas a proteínas carreadoras, denominadas proteínas de ligação à vitamina D (DBP), e transportadas para o fígado onde sofrerão hidroxilação e/ou para tecidos de armazenamento para uso posterior, sendo seu principal o tecido adiposo (CRAVEIRO, 2019).

No fígado, ambas as vitaminas D2 e D3 sofrem a primeira reação de hidroxilação, mediada por uma enzima da família P450 (CYP2R1) chamada de 25-hidroxilase, que as converte em 25(OH)D (25-hidroxivitamina D) ou calcidiol, sendo este o principal metabólito circulante da vitamina D e o mais estável. Após, a 25(OH)D é transportada para os rins, onde outra enzima da família P450 (CYP27B1) chamada de 1-alfa-hidroxilase, através de uma segunda reação de hidroxilação, a converte em 1,25(OH)D (1,25-dihidroxivitamina) ou calcitriol, metabólito ativo da vitamina D responsável pelo desempenho de diversas funções no organismo quando acoplado aos Receptores de Vitamina D (VDR's). Atualmente, é reconhecido cientificamente que os receptores nucleares da vitamina D estão presentes no endotélio, miocárdio e músculo liso vascular, o que representa efeitos biológicos além do metabolismo ósseo (CRAVEIRO, 2019).

### 3.3 Regulação da concentração de Calcitriol no organismo

Os níveis séricos de calcitriol (metabólito ativo) no organismo tem sua regulação mediada principalmente por três substâncias: PTH (hormônio da paratireóide), FGF23 (fator de crescimento de fibroblastos) e o próprio calcitriol (CRAVEIRO, 2019). Quando há uma diminuição da concentração de fosfato sérico e cálcio plasmático, há a liberação do hormônio paratireóide (PTH) que interage com seus receptores nas células epiteliais dos túbulos renais e ativam diretamente a enzima 1-alfa-hidroxilase, aumentando assim a síntese de 1,25 (OH) 2D ou calcitriol (LICHTENSTEIN, 2013; DE OLIVEIRA, 2014).

Juntas, essas substâncias (PTH e calcitriol) estimulam a absorção de cálcio e fósforo no intestino e proporcionam também a liberação desses minerais da matriz óssea, aumentando assim a concentração de cálcio e fósforo na corrente sanguínea. Havendo a normalização sérica e plasmática dessas substâncias, há a liberação óssea do hormônio FGF23 que inibe a atividade da enzima CYP27B1 e há a diminuição da concentração de PTH resultando na diminuição da síntese do calcitriol (LICHTENSTEIN, 2013; DE OLIVEIRA, 2014; CRAVEIRO, 2019).

Além disso, o próprio calcitriol desempenha seu retro regulação, ou seja, a medida que sua síntese é aumentada, ao interagir com seus receptores, os VDR's, essa ação vai promovendo a inibição direta da expressão da enzima CYP27B1 nos rins, assim como a diminuição de calcitriol circulante fomenta a sua produção. Portanto, a substância calcitriol

tem retroalimentação negativa que é a diminuição da sua produção quando cai na corrente sanguínea e sua falta induz sua produção (DE OLIVEIRA, 2014; CRAVEIRO, 2019).

## 3.4 Papel da vitamina D no organismo

Sabe-se que as vitaminas são compostas orgânicos que atuam de maneira fundamental nas funções biológicas e apresentam heterogeneidade química e funcional. A vitamina D, por exemplo, desempenha funções pleiotrópicas no metabolismo (NEVES, 2019). As suas ações fisiológicas voltadas ao metabolismo ósseo e homeostase do cálcio são extensamente conhecidas, assim como imprescindíveis para manutenção de células, dentes e nervos por meio da homeostase de cálcio, magnésio e fosfato (PINHEIRO, 2015; NEVES, 2019).

A vitamina D possui propriedades antivirais, anti-inflamatórias e auxilia na resposta imune. Nesse sentido, seu papel não se restringe ao metabolismo fosfocálcio. É também associada à fisiopatôgenese de doenças autoimunes e inflamatórias, doenças cardiovasculares, diabetes, neoplasias e doenças respiratórias como o COVID-19 (SEIJO, 2020). As funções extra esqueléticas foram descritas em função da presença de um receptor nuclear de vitamina D em vários tecidos (LICHTENSTEIN, 2013; BORGES, 2014). Estudos demonstram que o sistema endócrino da vitamina D é operacional, ao menos, em 38 tecidos do corpo humano, que expressam no tecido adiposo, ósseo, cerebral, intestino, fígado, pulmão, ovário, pâncreas, retina e outros. Ademais, cerca de 3% do genoma humano é regulado pela hormona (DA SILVA, 2020).

## 3.5 Dosagem de Vitamina D e valores de Referência

O status de vitamina D no organismo é determinado através da quantificação sérica de 25(OH)D que é sua forma mais estável e abundante na circulação, resultado da primeira hidroxilação no fígado. Sua produção reflete tanto a carga da síntese cutânea quanto da ingestão alimentar e, ainda, da conversão de vitamina D a partir dos depósitos adiposos e hepáticos (REBELO, 2017; NEVES, 2019). Porém, são controversas na literatura as concentrações ideais de vitamina D suficientes para manutenção adequada de suas funções. Um dos motivos pelo impasse de padronização se encontra na inconsistência entre ensaios clínicos e dados relatados em diferentes regiões e populações mundiais (BORGES, 2014).

Os diferentes estudos clínicos realizados e analisados demonstram que diversos fatores como idade avançada, obesidade, menor exposição à luz solar, localização geográfica de determinada região, pigmentação da pele, doenças crônicas e baixo consumo dietético desta vitamina, além da variação dos métodos utilizados para esta quantificação, têm grande influência para a determinação dos níveis ideais de vitamina D, se fazendo necessária uma visão mais criteriosa e individualizada.

Diante disso, em 2017, foi publicado um *Posicionamento Oficial da Sociedade*

*Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia sobre os Intervalos de Referência da Vitamina D – 25(OH) D* que determinou como sendo o melhor caminho para o delineamento desses valores de referência a criteriosa e constante análise desses estudos clínicos que buscam explorar benefícios e malefícios na manutenção de determinados níveis de 25(OH)D na população em geral e em condições clínicas específicas.

O documento também determina dois principais métodos mais utilizados atualmente para doseamento de vitamina D que seriam os ensaios automatizados e os métodos cromatográficos, apesar de essas duas formas ainda apresentarem incompatibilidades em seus resultados, o que configura um dos impasses para essa padronização, mas que o avanço dos estudos nas últimas décadas tem buscado uma maior harmonização.

Baseados então nos diversos fatores influenciantes e nos estudos mais recentes sobre a vitamina D, os autores reuniram no documento valores de 25(OH)D considerados ideais para manter a homeostase em diferentes grupos populacionais separados por faixa etária e condições clínicas específicas, sendo um valor acima de 20ng/mL considerado ideal para a população saudável até 60 anos de idade, valores entre 30 e 60 ng/mL são recomendáveis aos grupos de risco para hipovitaminose D e níveis acima de 100 ng/mL já gera o risco de toxicidade e hipercalcemia (hipervitaminose D). E, ainda, os autores advertem sobre a indicação correta para solicitação de tal exame, o qual deve ser considerado em situações clínicas específicas que justifiquem a necessidade para o doseamento, os tão listados fatores de risco para a hipovitaminose D e histórico clínico do paciente.

### 3.6 Insuficiência e deficiência de vitamina D

Nos últimos anos, verificou-se aumento significativo do interesse pela vitamina D, e tornou-se tópico muito discutido pelos profissionais da saúde e sociedade. Questões voltadas para a importância fisiológica, complicações associadas ao seu déficit e suplementação vem sendo amplamente debatidas (DE OLIVEIRA, 2014; NEVES, 2019). O reconhecimento da insuficiência nutricional da vitamina D como problema de saúde pública e os achados referentes às suas ações endócrinas, parácrinas e não hormonais também impulsionaram interesse em torno da temática.

O risco de hipovitaminose D é maior em grupos especiais, em função das suas características fisiológicas, como em crianças, grávidas e lactantes, idosos e portadores de doenças crônicas, síndromes de má absorção e doenças osteometabólicas. Sendo assim, o conhecimento sobre os grupos de risco, assim como da etiologia da doença, é considerado fundamental para desenvolver medidas de proteção (FERREIRA, 2017; NEVES, 2019). A adequação do fornecimento da vitamina D é muito importante nesses grupos, uma vez que nos idosos reduz a suscetibilidade a doenças degenerativas crônicas e estimula a mineralização óssea e crescimento somático em crianças e adolescentes (FERREIRA, 2013; RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ, 2019).

Uma atenção especial tem sido direcionada ao grupo de risco relacionado aos idosos, pois, com o avanço da idade, as alterações fisiológicas causadas pelo envelhecimento diminui capacidade de produção cutânea de vitamina D que decai cerca de 50% a 70% e, ainda, a baixa exposição ao sol dessa população tende a contribuir para essa queda, isso quando mais precisam da luz solar para manter a saúde. Como resultado, idosos com 65 anos ou mais apresentam deficiência de vitamina D, idade em que doenças relacionadas aos ossos são cada vez mais frequentes, além de fraturas ocasionadas por quedas (HOLICK, 2012; GUERRA, 2016).

Estudos também mostram que além do conhecimento dos grupos de risco é importante estar atento a outros fatores relacionados à hipovitaminose D. Entre as causas com maior relevância podemos citar *localização geográfica*, em que circunstâncias como a latitude, estações do ano e poluição atmosférica podem restringir a exposição solar e contribuir para a hipovitaminose D (MAEDA, 2014). A população residente em lugares com latitudes mais elevadas e onde o inverno é mais longo, terão uma menor exposição ao sol e o processo da síntese cutânea dificultado, isso ocorre porque, segundo Holick (2012, pág. 193), a radiação UVB não consegue chegar à superfície da Terra no ângulo ideal para que a pele possa produzir a vitamina D durante esses meses.

Um outro fator importante está na *pigmentação da pele*, pois o fototipo de pele influencia na produção endógena da vitamina D. Os raios solares UV possuem uma baixa permeação em pessoas com pele originalmente mais escura, uma vez que historicamente seus ancestrais viviam em locais em que tinham a radiação solar disponível o ano todo. Essa população possui uma “barreira natural” (HOLICK, 2012; CORREIA, 2014). Além disso, os níveis de vitamina D também variam em função de fatores hormonais, genéticos e nutricionais, observa-se que as fontes alimentares disponíveis não suprem as necessidades diárias da vitamina (PINHEIRO, 2015). Ademais, outro fator que merece uma criteriosa atenção é o uso de determinadas medicações, pois alguns fármacos também interferem nos níveis séricos da vitamina D como os antivirais, antiepiléticos, glicocorticoides, oxcarbamazepina e fármacos que condicionam a absorção de lipídeos (BORGES, 2014; NEVES, 2019).

## 3.7 Importância clínica da hipovitaminose D

A iminente carência de vitamina D, demonstrada no século XXI, deve-se, principalmente, em função da redução da síntese cutânea desta vitamina (REBELO-MARQUES, 2017). Dados mostram que a prevalência de hipovitaminose D no Brasil entre adolescentes é aproximadamente 60%. Já entre adultos jovens, estima-se 40 a 50%, e 42% a 83% entre idosos, tendo em vista que a exposição solar representa a principal fonte de obtenção endógena de vitamina D, cerca de 80-90% (BORGES, 2014; PINHEIRO, 2015; PEREIRA, 2018). Dessa forma, o impacto da hipovitaminose D e os estudos relativos à desordem visam aferir grupos de maior incidência, fatores de risco, consequências clínicas,

assim como estabelecer métodos diagnósticos mais adequados (RODRIGUES, 2019).

O diagnóstico de hipovitaminose D é complexo e os sintomas são inespecíficos. No caso de crianças, as manifestações clínicas estão relacionadas ao retardo no crescimento e raquitismo (NEVES, 2019). Nos adultos, por sua vez, é caracterizada por mialgias e fraqueza muscular, sobretudo nos membros inferiores, parestesias, artralgias e fadiga. As implicações também são diversas, como hiperparatireoidismo secundário, osteomalácia, osteoporose e osteopenia, contribuindo para o risco de quedas e fraturas em pacientes com baixa densidade mineral óssea (DUTRA, 2020). Nesse sentido, os sintomas podem induzir noutro diagnóstico. Os baixos níveis séricos de vitamina D implicam também no desenvolvimento de hipertensão, hiperglicemia, condições imunológicas, tais como esclerose múltipla, diabetes mellitus tipo I, artrite reumatoide, além de distúrbios psiquiátricos e neurológicos (BORGES, 2014; NEVES, 2019).

### 3.8 Reposição de Vitamina D

Estudos demonstram que a prevalência de hipovitaminose D é alta, sendo um problema transversal em muitos países e faixas etárias. Nesse sentido, a suplementação tornou-se conduta recorrente nas mais diversas populações, pois a deficiência desta vitamina tem sido associada ao desenvolvimento de doenças neoplásicas, imunológicas e endocrinometabólicas (BORGES, 2014; REBELO-MMARQUES, 2017; RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ, 2019).

A dose diária recomendada de vitamina D é de 5 µg/dia. No entanto, para satisfazer as necessidades diárias, sobretudo em países subdesenvolvidos que possuem ingestão insuficiente, tem se observado o aumento crescente da suplementação. A vitamina D é obtida por meio de três tipos de fontes: pela exposição solar, através da dieta e opções de suplementação.

Além das medidas não farmacológicas, como dieta e exposição solar, é possível suplementação terapêutica com administração de medicamentos ou suplementos alimentares para suprimir deficiências. Não há consenso atual quanto à dosagem para suplementação diária de Vitamina D. É preciso doses específicas para cada condição clínica, tendo em vista que as respostas orgânicas variam de acordo com os indivíduos e seus fatores individuais (BORGES, 2014). A vitamina D se encontra disponível em emulsão oral, comprimido, suspensão oral, solução oral, cápsulas de gelatina, pomada e solução injetável. Quanto aos suplementos alimentares, estão disponíveis via oral, e não estão sujeitos à mesma legislação dos medicamentos (NEVES, 2019).

## 4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do presente trabalho que reuniu alguns dos mais recentes estudos clínicos e científicos relacionados à Vitamina D, fica evidente que a chamada “vitamina do sol” é imprescindível para a manutenção da homeostase metabólica e na redução e

prevenção do risco de diversas patologias existentes, visto sua considerável participação em funções fisiológicas importantes e presença de seus receptores em quase todos os tecidos do organismo. Sua importância também é evidenciada quando implicações clínicas relacionadas à sua insuficiência e deficiência é reportada como expressivo problema de saúde pública mundial.

Diante dos diversos fatores que propiciam a hipovitaminose D, a padronização na determinação dos níveis séricos ideais de vitamina D e, consequentemente, as decisões de terapia suplementar, tem sido um grande desafio para a comunidade médica e científica. Concluiu-se então que o melhor caminho para este delineamento seja a contínua investigação dos grupos de risco e conhecimento das evidências mais recentes sobre vitamina D, pois a implementação de uma terapêutica tem se mostrado muito específica em diferentes grupos populacionais.

## REFERÊNCIAS


BORGES, Jéssica Mendes. Suplementação com vitamina D: uma revisão sistemática**.** – **Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia**, Brasil, 2014. Disponível em: https://repositorio.ufba.br/ri/handle/ri/15490. Acesso em: 15 set. 2021.

CORREIA A, Azevedo M, Gondim F, Bandeira F. Aspectos étnicos da deficiência de vitamina D. **Arq Bras Endocrinol Metab Recife - PE**. July 2014, v 5 n 58 July 2014 pag. 540. Disponível em: https://www.scielo.br/j/abem/a/VmFz5y33VTnrJhrpMJFxcjs/?lang=en&format=pdf >Acesso em: 22 set 2021.

CRAVEIRO, Vanda et al. Vitamina D - do pró-hormônio às ações biológicas. **Acta Port Nutr, Porto**, out. 2019, n. 19, p. 50-54. Disponível em <http://scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2183-59852019000400009&lng=pt&nrm=iso>. >Acesso em 20 de agosto de 2021. em 08 set. 2021.

DA SILVA, Ádria Rodrigues et al. 25-hidroxivitamina D e exposição solar: uma análise epidemiológica entre os estudantes de medicina. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 2, p. 9239-9258, 2020. Disponível em: https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/7188. Acesso em: 15 set. 2021.

DE OLIVEIRA, Vanessa et al. Influência da vitamina D na saúde humana. **Acta bioquím. clín. latinoam**, p. 339-347, 2014. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-734243. Acesso em: 15 set. 2021.

DUTRA, Juliete Martins et al. Deficiência e biodisponibilidade da vitamina D: Uma revisão bibliográfica. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 7, p. e23973555-e23973555, 2020. Disponível em: https://www.rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/3555. Acesso em: 15 set. 2021.

FERREIRA, A. C. F. R. Vitamina D. **Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra**, 2013.

FERREIRA, Carlos Eduardo, Maeda SS, Batista MC, Lazaretti-Castro M, Vasconcellos LS, et al. Posicionamento oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) sobre intervalos de referência da vitamina D [25(OH)D]. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** 2017; 53(6):377-381. Disponível em http://www.jbpml.org.br/detalhes/359 > Acesso em 13 de setembro de 2021.

GUERRA M, Feron E, Viana R, Mabonil J, Pastore S, Castro C. Idosos com fratura da extremidade proximal do fêmur apresentam níveis significativamente menores de 25-hidroxivitamina D. **Revista Brasileira de Ortopedia**. Canoas - RS, v. 5, n. 5, pag. 583-588, set/out. 2016. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rbort/a/xpC3GVTSWprzk674PY5fyMq/?format=pdf&lang=pt >Acesso em: 11 set. 2021.

HOLICK, Michael F. Vitamina D. [versão brasileira da editora] – 1. ed. – São Paulo, SP: **Editora Fundamento Educacional Ltda**., 2012.

LAGOEIRO AJ, Reis J, Garcia ML, Campos D. Deficiência da Vitamina D e Doenças Cardiovasculares. **Universidade Federal Fluminense**, Niterói, RJ, 2018. Disponível em: https://www.scielo.br/j/ijcs/a/8nGNrPGskVkNWGJSdTbHWzb/?lang=pt&format=pdf >Acesso em: 28 de agosto 2021.

LICHTENSTEIN, Arnaldo et al. Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, p. 495-506, 2013. Disponível em: https://www.scielo.br/j/ramb/a/syGpLGbWwrjmZPW7ybHGJSL/abstract/?lang=pt. Acesso em: 15 set. 2021.

MAEDA S, Borba Victoria, Camargo M, Silva D, Borges J, Bandeira F, Lazaretti-Castro. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arq Bras Endocrinol Metab. São Paulo-SP**, Jul 2014, v 5, n 58 pag. 411-433. Disponível em: https://www.scielo.br/j/abem/a/fddSYzj LXGxMnN HVbj68rYr/ ?lang= pt&format=pdf >Acesso em: 22 set 2021.

NEVES, Inês Varela. **Suplementação de vitamina D**. 2019. Tese de Doutorado (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Instituto Universitário Egas Moniz, Almada, Portugal, 2019. Disponível em: https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/30709/1/Neves_Inês_Varela.pdf. Acesso em: 15 set. 2021.

OLIVEIRA W, Moraes N, Santos FC. Vitamina D e dor crônica em idosos. **Revista Dor. São Paulo**, SP. v. 3, n. 14, pag. 223-5, jul/set. 2013. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rdor/a/7CvnRxn3fFXZN7WDfGFx6TH/?lang=pt&format=pdf >Acesso em: 11 set. 2021.

PEREIRA, André Rosas et al. Vitamina D: mecanismos pleiotrópicos na homeostase. **Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal**, 2018. Disponível em: https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/82642/1/André%20Pereira%20TFMMIM.pdf. >Acesso em: 15 set. 2021.

PINHEIRO, Tânia Marisa Macedo. **A importância clínica da vitamina D**. 2015. Tese de Doutorado (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal, 2015. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5301/1/PPG_27959.pdf. Acesso em: 15 set. 2021.

REBELO-MARQUES, Alexandre et al. A vitamina D nos Cuidados de Saúde Primários, a importância do seu doseamento e a sua suplementação. **Patient Care**, v. 22, n. 1, p. 30-41, 2017. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/311775438. Acesso em: 15 set. 2021.

RODRIGUES, Bráulio Brandão et al. Vitamina D na regulação do organismo humano e implicações de sua deficiência corporal. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 5, p. 4682-4692, 2019. Disponível em: https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/4090. Acesso em: 15 set. 2021.

RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ, Elena et al. Deficiencia en vitamina D de la población española. Importancia del huevo en la mejora nutricional. **Nutrición Hospitalaria**, v. 36, n. 3, p. 3-7, 2019. Disponível em: https://www.institutohuevo.com/wp-content/uploads/2019/09/DEFICIENCIA-VIT-D-POBL-ESP-IMPORTANCIA-DEL-HUEVO-07-2019.pdf. Acesso em: 15 set. 2021.

SEIJO, Mariana; OLIVERI, Beatriz. Importancia de la vitamina D en la época de COVID-19. **Actual Osteol**, v. 16, n. 2, 2020. Disponível em: http://www.osteologia.org.ar/files/pdf/rid64_2020-11-covid-final.pdf. Acesso em: 15 set. 2021.

# CAPÍTULO 3

## AÇÃO IMUNOMODULADORA DA PRÓPOLIS COMO RESPOSTA ANTIINFLAMATÓRIA NATURAL: UMA REVISÃO

*Data de aceite: 26/10/2021*
*Data de submissão: 07/10/2021*

**Anielly Sthefanie Silva de Souza**
Centro Universitário do Vale do Ipojuca
Unifavip-Wyden
Caruaru-Pe
http://lattes.cnpq.br/5130960351682247

**Gracicleide Natalia Domingos**
Centro Universitário do Vale do Ipojuca
Unifavip-Wyden
Caruaru-Pe
http://lattes.cnpq.br/5322077937345157

**Lidiany da Paixão Siqueira**
Centro Universitário do Vale do Ipojuca
Unifavip-Wyden
Caruaru-Pe
http://lattes.cnpq.br/5278145794151805

**RESUMO:** A própolis é destaque entre os produtos naturais, por apresentar diversas propriedades biológicas e também por sua aplicação como ingrediente nas indústrias de cosméticos e de alimentos. Seu extrato é utilizado em várias partes do mundo para o apoio ou tratamento de doenças. Essa resina natural, produzida pelas abelhas a partir de partes de plantas, pode apresentar-se na cor verde, marrom, vermelha ou preta a depender da origem botânica da espécie e fonte vegetal. Suas propriedades farmacológicas são atribuídas principalmente, à presença de flavonoides, que expressam atividade antimicrobiana, antiviral, anti-inflamatória, antialérgica, entre outras.É utilizado como índice de qualificação das amostras e é considerado um dos principais constituintes na modulação da resposta imune. Em algumas pesquisas foi demonstrado que a utilização de 200mg/kg do extrato etanólico, melhorou a imunidade inata de ratos, ativando os passos iniciais da resposta imune através da regulação da expressão de receptores e citocinas pró-inflamatórias por macrófagos e células do baço. Nos ensaios *in vitro* para avaliar as atividades antitumoral, anti-inflamatória e antiulcerogênica de duas variedades de própolis, ambos estratos mostraram atividade antiproliferativa em células tumorais, nos ensaios *in vivo* atividade anti-inflamatória. No estudo para avaliação da cicatrização de feridas induzidas em coelhos, tratadas com extrato de própolis à 35%, foi descrito que houve diminuição de sensibilidade dolorosa nas feridas, ressaltando a relação dos resultados com a presença dos flavonoides. Pesquisas experimentais revelaram que a própolis não possui efeitos colaterais na forma de extrato aquoso e etanólico em concentrações diferentes administrados em ratos. Assim nosso trabalho teve como objetivo analisar a atividade anti-inflamatória da própolis devido sua ação sobre o sistema imunológico, através de uma pesquisa bibliográfica do tipo Revisão de Literatura Integrativa referente ao tema. Foi possível concluir, que a própolis apresenta grande capacidade anti-inflamatória e pode ser visto como alternativa complementar em processos inflamatórios.

**PALAVRAS-CHAVE:** Extrato de própolis, propriedades terapêuticas, imunomodulação.

## IMMUNOMODULATING ACTION OF PROPOLIS AS A NATURAL ANTI-INFLAMATORY RESPONSEM: A REVIEW

**ABSTRACT:** Propolis is highlighted among natural products, for having several biological properties and also for its application as an ingredient in the cosmetics and food industries. Its extract is used in various parts of the world for the support or treatment of illnesses. This natural resin, produced by bees from plant parts, can be green, brown, red or black depending on the botanical origin of the species and plant source. Its pharmacological properties are mainly attributed to the presence of flavonoids, which express antimicrobial, antiviral, anti-inflammatory, antiallergic activities, among others. It is used as an index of qualification of the samples and is considered one of the main components in the modulation of the immune response. In some researches it was shown that the use of 200mg/kg of the ethanol extract, improved the innate immunity of rats, activating the initial steps of the immune response through the regulation of the expression of pro-inflammatory receptors and cytokines by macrophages and spleen cells. In in vitro assays to evaluate the antitumor, antiinflammatory and antiulcerogenic activities of two varieties of propolis, both strata showed antiproliferative activity in tumor cells, in the in vivo assays, anti-inflammatory activity. In the study to evaluate the healing of induced wounds in rabbits, treated with 35% propolis extract, it was described that there was a decrease in painful sensitivity in the wounds, emphasizing the relationship of the results with the presence of flavonoids. Experimental research revealed that propolis has no side effects in the form of aqueous and ethanol extracts at different concentrations administered to rats. Thus, our study aimed to analyze the anti-inflammatory activity of propolis due to its action on the immune system, through a literature review of the Integrative Literature Review type on the subject. It was possible to conclude that propolis has a great anti-inflammatory capacity and can be seen as a complementary alternative in inflammatory processes.

**KEYWORDS**: Propolis extract, therapeutic properties, immunomodulation**.**

## 1 | INTRODUÇÃO

A própolis é uma resina natural que apresenta diversas propriedades biológicas. Evidências baseadas na medicina complementar e alternativa têm demonstrado seu uso para tratar ou apoiar o tratamento de diversas doenças. Considerando que grande parte das atividades farmacológicas observadas para a própolis estão relacionadas a sua capacidade de modular a resposta imune. (CARDOZO, 2014; CARVALHO, 2013; Leal, 2014).

Os estudos, desenvolvidos em praticamente todo o mundo, atribuem à complexidade de sua composição, propriedades farmacológicas importantes, considerando alguns compostos isoladamente, ou o sinergismo existente entre eles. Os resultados indicam atividade de amplo espectro contra diferentes microrganismos (fungos, bactérias, vírus, protozoários etc.) de distintos graus de patogenicidade para o homem e outros animais (MOURA, 2009).

A própolis é uma alternativa de substituição dos antioxidantes sintéticos utilizados atualmente. A determinação do tipo de própolis é dependente da origem geográfica e

botânica da espécie e fonte vegetal utilizada pelas abelhas (CAVALARO, 2017).

Considerada a mais popular, mais estudada e aceita no mercado internacional, a própolis verde produzida no Brasil, principalmente nos estados de Minas Gerais e São Paulo, é oriunda da espécie vegetal *Baccharis dracunculifolia* (alecrim-do-campo), que lhe confere uma coloração esverdeada (NUNES, 2019).

A espécie vermelha é considerada de descoberta relativamente nova e pouco estudada, encontrada nas colmeias localizadas ao longo do litoral e dos rios do Nordeste brasileiro, destacando-se os estados de Alagoas, Paraíba, Pernambuco, Sergipe e Bahia. Originada da planta *Dalbergia ecastophyllum*, espécie característica dos manguezais do Brasil, conhecida popularmente por rabo-de-bugio (NUNES, 2019).

A *Copaifera langsdorffii* é a planta da qual se origina a própolis marrom. Existem estudos na literatura que exploram outros componentes desta espécie vegetal, tais como, o óleo-resina extraído do tronco, que pode ser utilizado, in natura como combustível para motores diesel, bem como na medicina popular como antisséptico, cicatrizante, expectorante, diurético, laxativo, estimulante, emoliente e tônico (NUNES, 2019).

Entre os produtos naturais, a própolis tem se destacado, tanto pelas suas diversas propriedades biológicas, quanto pela sua aplicabilidade nas indústrias de cosméticos e alimentos, utilizada como ingrediente na formulação de vários produtos (ALBUQUERQUE, 2015).

O seu extrato é utilizado em várias partes do mundo indicado para melhorar a saúde e prevenir doenças como inflamação, doenças do coração, diabetes e câncer. Problemas tratados com própolis incluem mau hálito (halitose), eczema, infecções na garganta, úlceras e infecções urinárias. Atualmente, é usada como um remédio popular e está disponível na forma de cápsulas, como um extrato (hidroalcóolico ou glicólico), como enxaguatório bucal, na forma de pó, entre outras. Também é empregada em cosméticos e na indústria alimentícia na forma de alimentos funcionais (LUSTOSA et al., 2008).

Desse modo, o presente projeto tem como objetivo revisar a literatura e analisar se a resposta anti-inflamatória da própolis tem relação com sua capacidade imunomoduladora, e se pode ser visto como uma alternativa complementar para tratamento de doenças.

## 2 | METODOLOGIA

O presente estudo foi baseado de uma pesquisa bibliográfica do tipo revisão de literatura integrativa referente a ação imunomoduladora da própolis como resposta anti-inflamatória natural.

O estudo foi realizado no Centro Universitário do Vale do Ipojuca – UNIFAVIP/WYDEN, localizado na Av. Adjar da Silva Casé, n° 800 - Indianópolis 55.024-740, Caruaru-PE.

O estudo foi constituído por toda a literatura relacionada ao tema apresentado

de maneira integrativa. A pesquisa foi respaldada em base de dados como: Scielo, ScienceDirect, Repositório Institucional da UFJF, Biblioteca Digital de Teses e Dissertações e Google Acadêmico. Os dados foram coletados a partir de artigos, periódicos, livros, textos, documentos, tabelas, gráficos e também materiais disponíveis na internet em sites oficiais, foram considerados como base dessa revisão de literatura, materiais publicados entre os anos 2007 a 2021.

Foram utilizados como critérios de inclusão artigos, periódicos, livros, entre outros contendo as seguintes palavras-chave: Própolis, Extrato de própolis, Atividade anti-inflamatória, imunomodulação. E como critérios de exclusão foram enquadrados artigos que não estão relacionados com o tema, artigos que fogem da temática central e que não sejam relevantes para o estudo em questão.

Consistiu em uma revisão do tipo integrativa, com finalidade de sintetizar resultados obtidos sobre o tema de modo abrangente. Oferecendo informações mais amplas sobre a problemática, voltadas para definição de conceito, bem como para revisão de teorias e realização de análises metodológicas dos estudos observados.

## 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A própolis é uma resina natural, elaborada pelas abelhas a partir de diferentes partes das plantas como brotos, ramos, cascas de árvores, exsudados resinosos e botões florais, ao qual as abelhas adicionam secreções salivares, cera e pólen. Constitui um material lipofílico, apresentando-se duro e quebradiço quando em temperaturas baixas, e com aspecto pegajoso e flexível em temperaturas mais elevadas. Seu odor é aromático e agradável e sua coloração é variada, dependendo da origem botânica, podendo apresentar-se nas cores marrom, verde, vermelha e preta (CONTE, 2017).

De modo geral, a própolis é composta por cerca de 50% de resina, 30% de cera de abelha, 10%de óleos aromáticos e essenciais, 5% de pólen e 5% de outras substâncias variadas, incluindo detritos. Os principais compostos químicos isolados da própolis até o momento podem ser organizados em alguns grupos principais como: ácidos e ésteres alifáticos, ácidos e ésteres aromáticos, açúcares, álcoois, aldeídos, ácidos graxo, aminoácidos, esteroides, cetonas, chalconas e di-hidrochalconas, flavonoides (flavonas, flavonóis e flavononas), terpenoides, proteínas, vitaminas B1, B2, B6, C, E, bem como diversos minerais (CONTE, 2017) (MADJAROF, 2019).

Os flavonoides são uma classe de compostos fenólicos que expressa uma série de atividades biológicas incluindo ação antimicrobiana, antiviral, anti-inflamatória, antialérgica e anticâncer, além de inibir a peroxidação lipídica, agregação plaquetária, e inibir enzimas importantes do processo inflamatório como a ciclooxigenas e lipoxigenase. A presença e a concentração destes compostos são utilizadas como índice de qualificação de amostras de própolis e têm sido considerados os principais constituintes das atividades

imunomoduladoras (MADJAROF, 2009; SOARES, 2014).

Sua atividade antimicrobiana é uma das mais bem documentadas, sendo eficaz contra diferentes micro-organismos. O estudo da ação antibacteriana contra várias cepas tem demonstrado que a própolis é mais ativa contra bactérias Gram-positivas do que Gram-negativas. Além disso, a própolis apresenta outras atividades sobre o sistema imunológico, sendo capaz de modular os eventos iniciais da resposta imune, induzindo a expressão de moléculas importantes no desenvolvimento da resposta imunológica (CONTE, 2017).

Quanto à ação imunomoduladora da própolis verde do Brasil, a administração de 200 mg/kg do seu extrato etanólico a ratos, durante 3 dias, melhoraram a imunidade inata, ativando os passos iniciais da resposta imune por regulação da expressão dos receptores "toll-like" TLR-2 e TLR-4 e citocinas pró-inflamatórias (IL-1 e IL-6) por macrófagos e células do baço, que contribui para o reconhecimento do microrganismo e para ativação dos linfócitos por células apresentadoras de antígenos (SOARES, 2014).

O estudo realizado por FRANCHIN, (2016) com o objetivo de avaliar a atividade *in vivo* e *in vitro* de compostos isolados da própolis vermelha brasileira sobre a modulação do processo inflamatório, concluiu que a própolis brasileira é uma importante fonte de compostos bioativos com potencial biológico e que os compostos isolados delas como vestitol, neovestitol e CNM, são promissores agentes anti-inflamatórios com mecanismos distintos e de interesses para os desfechos de processos inflamatórios agudos ou crônicos, com possibilidades de uso terapêutico (FRANCHIN, 2016).

Em um estudo de avaliação das as atividades antitumoral, anti-inflamatória e antiulcerogênica de duas variedades de própolis, os resultados foram promissores. Ambos os extratos apresentaram atividade antiproliferativa em ensaios *in vitro* em culturas de células tumorais, nos testes *in vivo,* os resultados demonstraram ação anti-inflamatória dos extratos. O estudo ressalta que a atividade antiulcerogênica e anti-inflamatória estão relacionadas, pois ambas as própolis reduziram o volume de secreção gástrica, sendo esse o provável mecanismo de ação para essa atividade (MADJAROF, 2009).

Um achado clínico importante descrito no estudo realizado por BENTO (2019) com o intuito de avaliar a cicatrização de feridas induzidas em coelhos, tratadas com o extrato de própolis a 35% (feridas induzidas no lado esquerdo) e solução de cloreto de sódio a 9% (feridas induzidas no lado direito), foi o da diminuição de sensibilidade dolorosa no lado tratado com o extrato de própolis, ressaltando ainda que este resultado pode estar relacionado à presença dos flavonoides na própolis que são potentes inibidores da enzima óxido nítrico sintase tipo 2, responsável pela síntese de óxido nítrico (NO) além de bloquear as vias da Cox e lipoxigenase (LOX) da proteína quinase C e L-arginina (BENTO, 2019).

Pesquisas experimentais revelaram que a própolis não apresenta efeitos colaterais, uma vez que variáveis séricas não foram alteradas após sua administração a curto, médio e longo prazo a ratos, tanto na forma de extrato aquoso quanto etanólico, em diferentes concentrações (BACHIEGA, 2011).

Há muitos estudos na literatura científica que relatam sobre as propriedades farmacológicas da própolis e também sobre seus componentes fitoquímicos, principalmente os flavonoides, uma classe de compostos fenólicos bioativos que apresentam uma série de atividades biológicas. Assim consideramos a própolis como uma alternativa promissora para o tratamento complementar de doenças e processos inflamatórios.

## 4 I CONSIDERAÇÕES FINAIS

O processo inflamatório se inicia em virtude da resposta biológica devido à alguma infecção ou lesão tecidual e envolve vários processos fisiopatológicos, que ocorre como parte da defesa do organismo contra agentes irritantes ou microrganismos. É descrita por alterações bioquímicas e vasculares, com infiltrado de células de defesa, seguido de reparação do tecido. A resposta do sistema imunológico, frente a esse processo, é de muita importância e pode acontecer por uma modulação exógena como o uso de produtos naturais com efeito imunomodulador.

A própolis é uma resina natural, elaborada pelas abelhas a partir de diferentes partes das plantas, ao qual as abelhas adicionam secreções salivares, cera e pólen. Sua composição varia de acordo com a origem geográfica e botânica da espécie e fonte vegetal utilizada pelas abelhas. Dos principais compostos químicos isolados da própolis o que mais se destaca são os flavonoides, por expressarem uma série de atividades biológicas, dentre elas a capacidade de inibir importantes enzimas do processo inflamatório e modular os eventos inicias da resposta imune induzindo a expressão de moléculas importantes da resposta imunológica e com isso é utilizado como índice de qualificação dos extratos.

Conclui-se, que a própolis apresenta resultados promissores na modulação do sistema imune com grande potencial biológico anti-inflamatório, podendo ser utilizada como uma alternativa de tratamento além dos medicamentos alopáticos, pois são terapias menos ofensivas e mais acessíveis à população.

## REFERÊNCIAS

ABUQUERQUE, Amalia Luisa Ivo. **Atividade antimicrobiana de microencapsulados de própolis vermelha**. 2015. 72 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Nutrição, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2015.

BACHIEGA, Tatiana Fernanda. **Produção de citocinas pró e anti-inflamatórias por macrófagos estimulados in vitro com própolis, alecrim-do-campo, capim limão e cravo-da-índia**. 2011. 100 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Patologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, 2011.

BENTO, Lidelci Figueredo. **Comportamento cicatricial pós indução de diferentes formatos de feridas por segunda intenção com extrato de própolis**. 2019. 45 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Fisiopatologia e Saúde Animal, Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, 2019.

CARDOZO, Eliza de Oliveira. **Ação sinérgica de componentes da própolis sobre produção de citocinas e atividade bactericida de monócitos humanos**. 2014. 46 f. TCC (Graduação) - Curso de Ciências Biológicas, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2014.

CARVALHO, Nanashara Coelho de. **Avaliação da atividade antineoplásica do extrato etanólico da própolis g6 baiana**. 2013. 70 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2013.

CASTRO, Myrella Léssio. **Própolis do sudeste e nordeste do Brasil: Influência da sazonalidade na atividade antibacteriana e composição fenólica**. 2007. 30 v. Monografia (Especialização) - Curso de Odontologia, Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Piracicaba, 2007.

CAVALARO, Renata Iara. **Atividade antioxidante de extratos da própolis verde em sistemas lipídicos emulsionados**. 2017. 89 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências e Tecnologia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2017.

CONTE, Fernanda Lopes. **Ação imunomoduladora da própolis na apresentação antigênica**. 2017. 87 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Biologia Geral e Aplicada, Instituto de Biociência de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2017.

FRANCHIN, Marcelo. **Atividade in vivo e in vitro de compostos isolados de própolis brasileiras sobre a modulação do processo inflamatório**. 2016. 100 f. Tese (Doutorado) - Curso de Odontologia, Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba, 2016.

LEAL, Daisy Marizeth de Carvalho. **Avaliação da atividade imunomodulatória in vitro do extrato bruto e de metabólitos secundários de baccharis dracunculifolia (asteraceae)**. 2014. 99 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2014.

LUSTOSA, Sarah R. *et al*. **Própolis: Atualizações sobre a química e a farmacologia**. 2008. 8 f. Monografia (Especialização) - Curso de Farmácia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2008.

MADJAROF, Cristiana. **Atividade antitumoral, anti-inflamatória e antiulcerogênica de duas variedades de própolis brasileira**. 2009. 138 f. Tese (Doutorado) - Curso de Biologia Celular, Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2009.

MOURA, Sandra Aparecida Lima de. **Estudo dos efeitos do extrato de própolis em um modelo murino de angiogênese inflamatória**. 2009. 100 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Patologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2009.

NUNES, Danielle Devequi Gomes. **Composição química e atividade biológica antimicrobiana e leishmanicida de extratos de própolis obtidos pelo método convencional ou por extração supercrítica**. 2019. 79 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Patologia Humana, Universidade Federal da Bahia, Bahia, 2019.

SOARES, Aluízio Carlos. **Potencial terapêutico do extrato de própolis na sepse experimental**. 2014. 70 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Pós Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Brasília, 2014.

# CAPÍTULO 4

## APLICAÇÃO DA BENTONITA DE MELO NO DESENVOLVIMENTO DE UMA FORMULAÇÃO COSMÉTICA CAPILAR VEGANA

*Data de aceite: 26/10/2021*
*Data de submissão: 06/08/2021*

**Sandryne Maria de Campos Tiesen**
Universidade de Caxias do Sul (UCS)
Caxias do Sul – Rio Grande do Sul

**Venina dos Santos**
Universidade de Caxias do Sul (UCS)
Caxias do Sul – Rio Grande do Sul

**Camila Baldasso**
Universidade de Caxias do Sul (UCS)
Caxias do Sul – Rio Grande do Sul

**Francie Bueno**
Universidade de Caxias do Sul (UCS)
Caxias do Sul – Rio Grande do Sul

**Bruna Zenato Corso**
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)
Caxias do Sul – Rio Grande do Sul

**Júlia Daneluz**
Universidade de Caxias do Sul (UCS)
Caxias do Sul – Rio Grande do Sul

**André Sampaio Mexias**
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)
Porto Alegre – Rio Grande do Sul

**Lucas Bonan Gomes**
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)
Porto Alegre – Rio Grande do Sul

**RESUMO:** Argilominerais podem apresentar propriedades interessantes para aplicação na área da cosmetologia, devido à alta capacidade de troca iônica, ao pequeno tamanho de partícula, a composição mineralógica e a elevada área superficial. A bentonita de Melo é uma esmectita que pertencente ao grupo dos filossilicatos. Possui coloração bege e apresenta em sua composição silício, alumínio, magnésio, ferro, cálcio, potássio, manganês e titânio, respectivamente, sendo extraída de uma jazida no município de Melo (UY). Dentre as linhas que compõe a cosmetologia, a linha capilar apresenta interesse pela incorporação de argila como ativo, pois quando a argila é aplicada no couro cabeludo propicia benefícios tais como, remoção de células mortas, absorção de impurezas, ativação e melhoria da circulação sanguínea. Produtos naturais e veganos são uma tendência na cosmetologia. Nesta perspectiva, o objetivo deste trabalho é desenvolver uma formulação cosmética capilar vegana, cujo principal ativo é a argila bentonítica de Melo. A bentonita de Melo foi submetida aos processos de descontaminação e de tamização sendo a fração 45 $\mu$m utilizada na preparação da formulação capilar vegana, a qual apresenta além da bentonita de Melo: água, álcool cetoestearílico, *cloreto de cetil trimetil amônio 50%,* conservante, glicerina vegetal, poliquatérnio 7, óleo de amêndoas e solução de ácido cítrico 20%. Ensaios preliminares foram realizados com a formulação, necessitando de readequações em relação às características sensoriais e viscosidade, sendo necessárias outras análises.

**PALAVRAS-CHAVE:** Argila; bentonita; capilar;

cosméticos; formulação.

## APPLICATION OF MELO BENTONITE IN THE DEVELOPMENT OF A VEGAN CAPILLARY COSMETIC FORMULATION

**ABSTRACT:** Clay minerals can have interesting properties for application in the field of cosmetology, due to their high ion exchange capacity, small particle size, mineralogical composition and high surface area. Melo bentonite is a smectite that belongs to the phyllosilicates group. It has a beige color and presents in its composition silicon, aluminum, magnesium, iron, calcium, potassium, manganese and titanium, respectively, being extracted from a deposit in the municipality of Melo (UY). Among the lines that make up cosmetology, the hairline is of interest in incorporating clay as an active, because when clay is applied to the scalp, it provides benefits such as removal of dead cells, absorption of impurities, activation and improvement of blood circulation. Natural and vegan products are a trend in cosmetology. In this perspective, the objective of this work is to develop a vegan hair cosmetic formulation, whose main active is the Melo bentonite clay. Melo bentonite was subjected to decontamination and sieving processes and the 45 $\mu$m fraction was used in the preparation of the vegan capillary formulation, which in addition to Melo bentonite has: water, cetostearyl alcohol, 50% cetyl trimethyl ammonium chloride, preservative, vegetable glycerin, polyquaternium 7, almond oil and 20% citric acid solution. Preliminary tests were carried out with the information, requiring readjustments in relation to sensory characteristics and viscosity, requiring further analysis.
**KEYWORDS:** Clay; bentonite; capillary; cosmetics; formulation.

## 1 I INTRODUÇÃO

Desde a antiguidade, as argilas apresentaram inúmeras utilidades e, com o passar do tempo, suas aplicações foram expandidas para diferentes áreas do conhecimento. As argilas são utilizadas como adsorventes de água e óleo, como suporte para catalisadores, em processos de remediação de solos, em aterros sanitários, entre outras aplicações. Na área cosmética a maioria das argilas são argilas primárias e apresentadas, normalmente, na forma de pó (MARTINS; MÁDUAR; SILVA, 2013). As argilas são materiais não tóxicos e não irritantes, o que propicia sua aplicação para fins cosméticos. Entre diversos grupos de argilominerais, as esmectitas se destacam devido a suas propriedades, tais como, composição mineralógica, alta área superficial, alta capacidade de troca de cátions, entre outras (GAMOUDI; SRASRA, 2017).

A bentonita, conhecida como argila bentonítica ou montmorillonita, é gerada a partir de cinzas vulcânicas. A argila bentonita por ser uma argila que possui diversos elementos químicos, tem sido utilizada para realizar estudos em medicamentos e na cosmetologia. Além disso, as argilas são utilizadas na indústria em outras aplicações (AMORIM et al., 2006).

De acordo com ABIHPEC (2018) cada vez mais a indústria cosmética se destaca no

mercado de trabalho, e apesar de crises econômicas, a área de cosmética pouco sofre o efeito da crise. O consumidor é quem determina o que é beleza e o que faz se sentir bem, não é mais aceito a beleza padrão oferecida pela indústria cosmética. Em decorrência dessa demanda a cosmetologia está à procura de meios que expressam a individualidade de cada pessoa, de forma com que o consumidor se sinta exclusivo, crescendo o interesse por produtos que apresentem ativos naturais. No Brasil o ramo de cosmético, perfumaria e higiene pessoal tem um grande faturamento. Sendo assim, o Brasil se destaca como um dos maiores consumidores mundiais de cosméticos, ocupando a terceira posição em consumo mundial (ABIHPEC, 2018).

Levando em consideração o potencial de aplicação das argilas, o presente trabalho visa a desenvolver uma formulação cosmética capilar vegana, que se diferencie das aplicações de argilas tradicionalmente empregadas, como uma alternativa na indústria cosmética.

## 2 | MATERIAIS E MÉTODOS

A bentonita de Melo (BM) foi coletada no município de Melo, na Jazida Bañado de Medina, localizada ao norte do Uruguai, no Departamento de Cerro Largo, encontrando-se em latitude sul 32°24'39" e longitude oeste 54°22'04".

### 2.1 Processo de descontaminação

A BM *in natura* foi adicionada à água destilada e deixada em repouso durante 30 minutos para facilitar a dispersão das partículas. Após foi realizada a secagem da amostra a 120°C em estufa (Fanem, modelo 315SE). A BM seca foi cominuída com auxílio de gral e pistilo. Em seguida foi submetida ao processo de descontaminação a 120°C em estufa durante 24h. Os processos foram realizados no Laboratório de Farmacotécnica da Universidade de Caxias do Sul (UCS).

### 2.2 Caracterização da amostra

#### *2.2.1 Análise microbiológica*

A análise microbiológica da bentonita de Melo foi realizada com a BM após o processo de descontaminação no Laboratório de Controle de Qualidade de Medicamentos e Cosméticos (LCMEC) da UCS e utilizando a metodologia da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010[a]).

#### *2.2.2 Distribuição granulométrica*

Análise granulométrica por tamisação da BM foi realizada utilizando um conjunto de cinco peneiras para determinar a distribuição de tamanho de partículas. O procedimento

consistiu em colocar 500g de BM em um peneirador da marca Bertel®, com vibração 6 durante 25 minutos. As aberturas de malha utilizadas foram de 710 µm, 500 µm, 425 µm, 180 µm e 45 µm.

#### *2.2.3 Difração de raios X (DRX)*

A análise por difratometria de raios X foi realizada em um difratômetro de raios X Siemens (BRUKER AXS) D-5000 com monocromador curvado de grafite no feixe secundário operando a 40 kV/ 30 mA (radiação Cu Ka = 1,5406 Å). O intervalo angular analisado foi de 2 a 72° 2 Theta. As amostras foram analisadas a 0,02°/1s com fendas de divergência e anti-espalhamento de 1° e fenda de recepção de 0,2 mm. As lâminas orientadas foram analisadas de 2 a 28° 2 Theta, sendo as lâminas ao natural e calcinadas (aquecidas a 550º por duas horas) a 0,02º/2s e as lâminas saturadas por etilenoglicol a 0,02º/3s. Esse ensaio foi realizado no Laboratório de Difratometria de Raios X do Instituto de Geociências da UFRGS.

#### *2.2.4 Espectroscopia por infravermelho com transformada de fourier (FTIR)*

A bentonita de Melo foi preparada na forma de pastilhas de brometo de potássio (KBr). A caracterização foi realizada no espectrofotômetro Nicolet IS10 Termo Scientific, no intervalo de 4000 a 400 $cm^{-1}$, com 32 varreduras e resolução de 4 $cm^{-1}$ no Laboratório de Polímeros (LPOL) da UCS.

#### *2.2.5 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)*

As imagens da BM foram obtidas utilizando um microscópio eletrônico de varredura MEV-FEG Mira 3 Tescan, com tensão de aceleração de 15 KV. A análise foi realizada no Laboratório Central de Microscopia (LCMIC) da UCS.

## 3 I AVALIAÇÃO DA APLICABILIDADE DA BENTONITA DE MELO NA FORMULAÇÃO CAPILAR VEGANA

### 3.1 Desenvolvimento da formulação

Os componentes utilizados na preparação da formulação foram selecionados visando a produzir um produto natural e vegano. A Tabela 1 apresenta a composição da formulação capilar.

| Denominação Comercial | Componente (INCI) | Concentração (%) |
|---|---|---|
| Água | *Aqua* | 78 |
| Álcool Cetoestearílico | *Cetearyl Alcohol* | 8 |
| Bentonita de Melo | *Kaolin* | 5 |
| Cloreto de Cetil Trimetil Amônio 50% | *Cetrimonium Chloride* | 3 |
| Conservante | *Phenoxyetanol* | 0,8 |
| Glicerina | *Glycerin* | 2 |
| Óleo de Amêndoas | *Almond Oill* | 2 |
| Poliquatérnio 7 | *Polyquaternium-7* | 1 |
| Solução de Ácido Cítrico 20% | *Citric Acid* | 0,2 |

*INCI: International Nomenclature of Cosmetic Ingredient.

Tabela 1. Composição da formulação capilar e vegana.

A formulação foi preparada da seguinte forma: (i) A água, o cloreto de cetil trimetil amônio 50% e a glicerina foram aquecidos em Becker, em banho maria a temperatura de 75°C (fase aquosa); (ii) O álcool cetoestearílico e o óleo de amêndoas foram aquecidos em gral, em banho maria a temperatura de 75°C (fase oleosa). (iii) As misturas foram removidas do banho maria e foi adicionada a BM à fase aquosa (i). (iv) As fases aquosa e oleosa foram misturadas sob agitação constante até atingir a temperatura ambiente (20°C); (v) Foi adicionado à mistura (iv) o poliquatérnio 7, a solução de ácido cítrico 20% e por fim o conservante, sob agitação.

## 3.2 Caracterização físico-química e avaliação da estabilidade da formulação

A formulação foi separada e armazenada em 26 frascos de parede dupla contendo 30g de formulação em cada frasco para posterior avaliação da estabilidade e caracterização físico-química.

### *3.2.1 Avaliação da estabilidade*

De acordo com o Guia de Estabilidade da ANVISA (BRASIL, 2004) a formulação foi submetida a temperatura ambiente (20 ± 2 ºC), a estufa Tecnal modelo TE-393/1 (45 ± 2 °C) e a geladeira Continental modelo 470 (2 ± 2 °C), durante o período de 90 dias. Foram avaliadas as propriedades organolépticas e pH, nos períodos de 0, 30, 60 e 90 dias das amostras em triplicata.

### *3.2.2 Análise organoléptica*

A análise organoléptica foi realizada no Laboratório de Farmacotécnica da UCS, visando a observar possíveis alterações na formulação, a partir da verificação visual de cor, odor, aspecto e textura nos tempos de 0, 30, 60 e 90 dias.

#### 3.2.3 Determinação de pH

A determinação do pH da formulação foi realizada no Laboratório de Farmacotécnica da UCS. Para a determinação dos valores de pH foi realizado a dispersão da formulação em água destilada (10%, m/v), a 20ºC, em potenciômetro (Micronal modelo DM-20). Foram feitas médias que corresponde a três medições, as amostras foram analisadas nos tempos 0, 30, 60 e 90 dias com o auxílio de um pHmetro (Digimed, modelo DM-22) (BRASIL, 2004).

## 4 I RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Caracterização da amostra

#### 4.1.1 Análise microbiológica

Na Tabela 2 consta a avaliação da atividade microbiana a partir da presença de bactérias mesófilas, bolores e leveduras, coliformes fecais e totais e pesquisa de patógenos.

| ENSAIO | MÉTODO | ESPECIFICAÇÃO* | RESULTADO |
|---|---|---|---|
| Contagem de Bactérias Mesófilas | Contagem em Placas | No máximo $5,0\times10^3$ UFC/g | < $1,0\times10^1$ UFC/g (est) |
| Contagem de Bolores e Leveduras | Contagem em Placas | Ausência em 1 g | < $1,0\times10^1$ UFC/g (est) |
| Coliformes Fecais | Detecção | Ausência em 1 g | Ausência em 1 g |
| Coliformes Totais | Detecção | Ausência em 1 g | Ausência em 1 g |
| Pesquisa de *Escherichia coli* | Detecção | Ausência em 1 g | Ausência em 1 g |
| Pesquisa de *Pseudomonas aeruginosa* | Detecção | Ausência em 1 g | Ausência em 1 g |
| Pesquisa de *Staphylococcus aureus* | Detecção | Ausência em 1 g | Ausência em 1 g |

*Farmacopeia Brasileira 6°ed. 2019.

Tabela 2. Avaliação microbiológica da amostra de argila.

O processo de descontaminação da BM foi eficiente tendo em vista que os resultados obtidos a partir da avaliação microbiológica encontram-se em conformidade com os parâmetros microbiológicos para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes estabelecidos pela Resolução nº 481, de 23 de setembro de 1999.

#### 4.1.2 Distribuição granulométrica

Diferentes tamanhos de partículas foram obtidos após a distribuição granulométrica realizada por tamização. A Tabela 3 apresenta a quantidade retida em cada fase. Verifica-se a menor fração em partículas ≥ 45 $\mu$m, e a maior fração retida em ≥ 180 $\mu$m.

| Abertura de malha (μm) | < 710 | ≥ 710 | ≥ 500 | ≥ 425 | ≥ 180 | ≥ 45 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Retenção (%)** | 19 | 11,4 | 6 | 19,4 | 38,4 | 5,8 |

Tabela 3. Distribuição do tamanho de partículas da bentonita de Melo por análise granulométrica realizada por tamisação.

### *4.1.3 Difração de raios X*

As Figuras 1 e 2 apresentam os difratogramas de raios X (DRX) da BM.
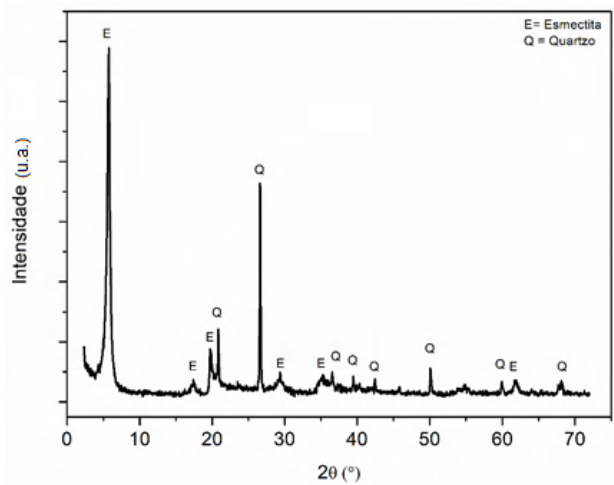
Figura 1. Difratograma de raios X da bentonita de Melo.
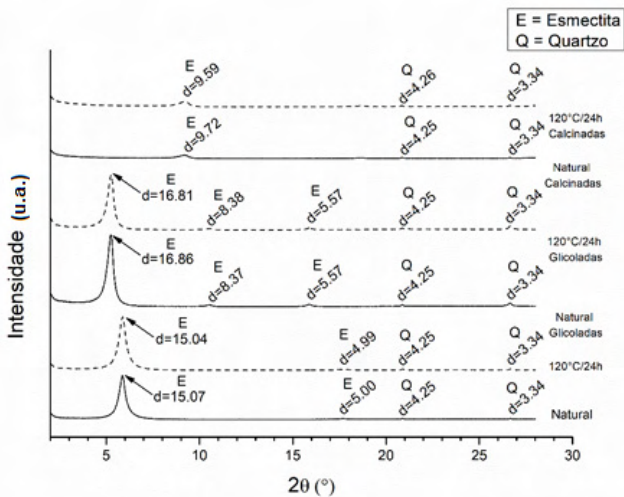
Figura 2. Difratograma da bentonita de Melo de lâminas orientadas: calcinadas, glicoladas e natural (os valores “d” são dados em Å), adaptado de Favero et al.(2019).

De acordo com os difratogramas, é possível verificar a presença das fases esmectita e quartzo.

### *4.1.4 Espectroscopia por infravermelho com transformada de fourier*

A Figura 3 mostra o espectro de FTIR e a Tabela 4 apresenta as respectivas bandas de absorção relacionadas aos grupos funcionais presentes na bentonita de Melo.
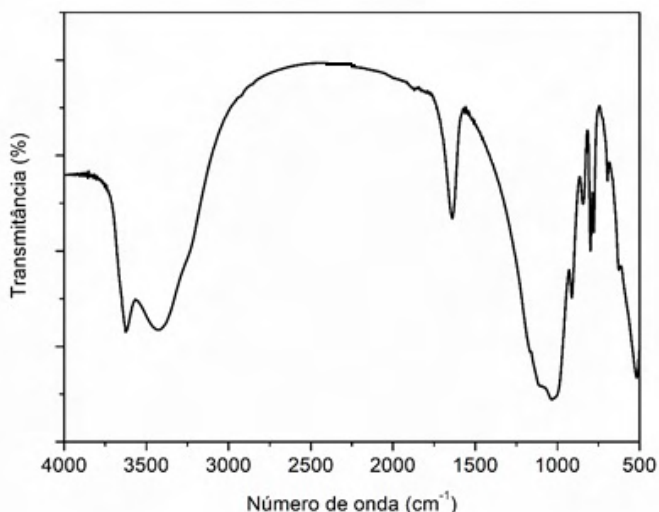
Figura 3. Espectro de FTIR da bentonita de Melo por pastilha de KBr.

| **Número de onda ($cm^{-1}$)** | **Grupo funcional** | **Referência** |
|---|---|---|
| ~ 3560 | Vibração axial OH | Leite; Raposo; Silva, 2008; Shabani; Salimi; Jahangiri, 2019. |
| 1640 | Vibração angular H-O-H | Khan; Mahajani; Jadhav, 2021; Madejová et al., 2002. |
| ~ 1000 | Vibração angular Si-O | Ahmad; Yasin, 2020. |
| ~ 930 | Vibração axial Al-OH | Laysandra et al., 2017. |
| 867 | Vibração axial (Al, Mg)-O | Laysandra et al., 2017. |
| ~ 815 | Vibração axial Si-O | Kipçak; Kalpazan, 2020. |
| 917 - 793 | Corresponde as camadas octaédricas de bentonita | Gong; Liu; Huang, 2018. |
| ~ 784 | Vibração axial Al-Si-O | Ain et al., 2020. |
| ~ 746 | Vibraçãoangular Si-O, Al-O e Mg-O | Shabani; Salimi; Jahangiri, 2019. |
| ~ 682 | Vibração axial Si-O-Al | Kong et al., 2018 |
| ~ 614 | Vibração fora do plano de Al-O e Si-O | Rasaie et al., 2021 |
| 510 - 517 | Vibração axial Si-O | Perez et al., 2020 |

Tabela 4. Bandas de absorção do FTIR, atribuídas a amostra da bentonita de Melo.

### 4.1.5 Microscopia eletrônica de varredura

A amostra foi caracterizada por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), conforme a Figura 4.
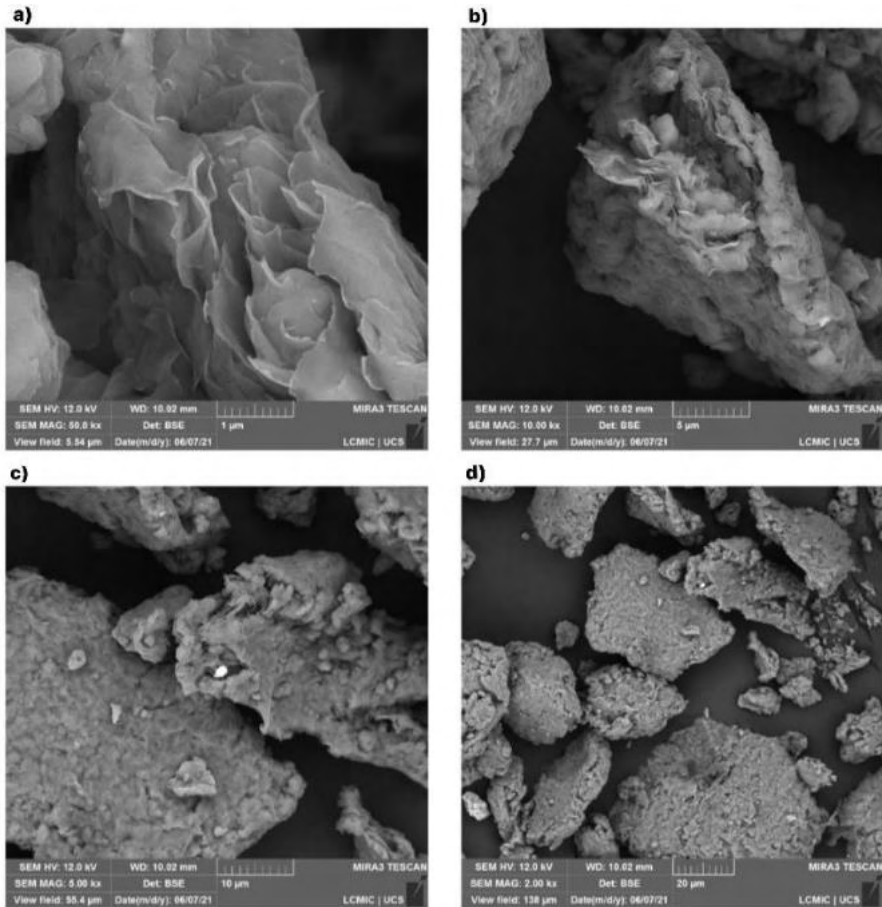
Figura 4. Imagens por MEV da BM de magnitude: a) 50000x, b) 10000x, c) 5000x e d) 2000x.

As imagens mostram que a BM apresenta tamanhos e diâmetros variáveis, distribuição irregular e uma morfologia lamelar. Tal indicativo pode sugerir a presença de quartzo na amostra. Estudos anteriores realizados com a montmorilonita mostram-se semelhantes (ALVES et al., 2016; TONNESEN et al., 2012; SARKAR et al., 2008). A morfologia apresentada é similar a outros trabalhos, cuja as partículas em amostra de bentonita apresentaram diâmetro entre 5 µm e 150 µm (ALVES et al., 2016; ROSSETTO et al., 2009).

## 4.2 Caracterização físico-química e avaliação da estabilidade da formulação

### *4.2.1 Análise organoléptica*

No tempo 0 a formulação apresenta aspecto homogêneo, ausência de odor, coloração *all white* (creme) e textura leve e suave.

### *4.2.2 Determinação de pH*

O resultado das médias de pH da bentonita de Melo no tempo 0 está apresentado na Tabela 5.

| Tempo | 20ºC[1] | 45ºC[2] | 2ºC[3] |
|---|---|---|---|
| 0 | 6,02 | 6,02 | 6,02 |

[1]temperatura ambiente (20 ± 2ºC); [2]estufa (45 ± 2°C); [3]geladeira (2 ± 2°C).

Tabela 5. pH da amostra de BM.

## 5 I CONCLUSÃO

A bentonita de Melo está de acordo com as especificações da legislação. A partir dos testes iniciados, percebe-se que a aplicação da bentonita de Melo em produtos cosméticos apresenta perspectivas positivas, porém é necessário a realização de novas análises na formulação proposta para a verificação do potencial da BM na cosmetologia.

## REFERÊNCIAS

ABIHPEC- Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos. **Caderno de Tendências 2019- 2020: Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos.** São Paulo. BB Editora. 2018.

AHMAD, S; YASIN, A. Photocatalytic degradation of deltamethrin by using Cu/TiO2/bentonite composite. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 13, n. 11, p. 8481-8488, 2020.

AIN, Q. U; RASHEED, U; YASEEN, M; ZHANG, H; TONG, Z. Superior dye degradation and adsorption capability of polydopamine modified Fe3O4-pillared bentonite composite. **Journal of hazardous materials**, v. 397, p. 122758, 2020.

AMORIM L. V; VIANA J. D; FARIAS, K. V; BARBOSA, M. I. R; FERREIRA H. C. Estudo comparativo entre variedades de argilas bentoníticas de Boa Vista, Paraíba. **Matéria (Rio de Janeiro)**, v. 11, n. 1, p. 30-40, 2006.

ALVES, J. L; ZANINI, A. E; SOUZA, M. E. de; NASCIMENTO, M. L. F. Study of selection and purification of Brazilian bentonite clay by elutriation: XRF, SEM and Rietveld analysis. **Cerâmica**, v. 62, n. 361, p. 1-8, 2016.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos** / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 1a. edição. Brasília: ANVISA, 2004. 52 p.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira.** 6a edição. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2019.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira.** 5a edição. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Parte I: Métodos Gerais, 546 p., 2010a.

BRASIL. Resolução RDC Nº 481, de 23 de setembro de 1999. Estabelece os parâmetros de controle microbiológico para os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Diário Oficial da União, Brasília, DF, 27 de set. 1999.

FAVERO, J. S.; SANTOS, V.; WEISS-ANGELI, V.; GOMES, L. B.; VERAS, D. G.; DANI, N.; MEXIAS, A. S.; BERGMANN, C. P. Evaluation and characterization of Melo Bentonite clay for cosmetic applications. **Applied Clay Science**, v. 175, p. 40-46, 2019.

GAMOUDI, S; SRASRA, E. Characterization of Tunisian clay suitable for pharmaceutical and cosmetic applications. **Applied Clay Science**, v. 146, p. 162-166, 2017.

KHAN, M. M; MAHAJANI, S. M; JADHAV, G. N. Transformation of bentonite used in green sand molds during metal casting process and its relevance in sand reclamation. **Applied Clay Science**, v. 206, p. 106072, 2021.

KIPÇAK, İ; KALPAZAN, E. Preparation of CoB catalysts supported on raw and Na-exchanged bentonite clays and their application in hydrogen generation from the hydrolysis of NaBH4. **International Journal of Hydrogen Energy**, v. 45, n. 50, p. 26434-26444, 2020.

KONG, Y; WANG, L; GE, Y; SU, H; LI, Z. Lignin xanthate resin–bentonite clay composite as a highly effective and low-cost adsorbent for the removal of doxycycline hydrochloride antibiotic and mercury ions in water. **Journal of hazardous materials**, v. 368, p. 33-41, 2019.

LAYSANDRA, L; SARI, M. W. M. K; SOETAREDIO, F. E; FOE, K; PUTRO, J. N; KURNIAWAN, A; ISMADII, S. Adsorption and photocatalytic performance of bentonite-titanium dioxide composites for methylene blue and rhodamine B decoloration. **Heliyon**, v. 3, n. 12, p. e00488, 2017.

LEITE, I. F.; RAPOSO, C. M. O.; SILVA, S. M. L. Caracterização estrutural de argilas bentoníticas nacional e importada: antes e após o processo de organofilização para utilização como nanocargas. **Cerâmica**, v. 54, p. 303-308, 2008.

MADEJOVÁ, J; JANEK, M; KOMADEL, P; HERBERT, H. J; MOOG, H. C. FTIR analyses of water in MX-80 bentonite compacted from high salinary salt solution systems. **Applied clay science**, v. 20, n. 6, p. 255-271, 2002.

MARTINS, J. P; MÁDUAR, M. F; SILVA, P. S. C. Evaluation of elemental composition of clays from Campos Gerais (MG); Avaliação da composição elementar de argilas de Campos Gerais (MG). 2013.

PEREZ, J. J; VILLANUEVA, M. E; SANCHEZ, L; OLLIER, R; ALVAREZ, V; COPELLO, G. J. Low cost and regenerable composites based on chitin/bentonite for the adsorption potential emerging pollutants. **Applied Clay Science**, v. 194, p. 105703, 2020.

RASAIE, A; SABZEHMEIDANI, M. M; GHAEDI, M; GHANE-JAHROMI, M; SEDARATIAN-JAHROMI, A. Removal of herbicide paraquat from aqueous solutions by bentonite modified with mesoporous silica. **Materials Chemistry and Physics**, v. 262, p. 124296, 2021.

ROSSETTO, E; BERALDIN, R; PENHA, F. G; PERGHER S. B. Caracterização de argilas bentonitas e diatomitas e sua aplicação como adsorventes. **Química Nova**, v. 32, p. 2064-2067, 2009.

SARKAR, M; DANA, K; GHATAK, S; BANERJEE, A. Polypropylene-clay composite prepared from Indian bentonite. **Bulletin of Materials Science**, v. 31, n. 1, p. 23-28, 2008.

SHABANI, E; SALIMI, F; JAHANGIRI, A. Removal of arsenic and copper from water solution using magnetic iron/bentonite nanoparticles (Fe3O4/bentonite). **Silicon**, v. 11, n. 2, p. 961-971, 2019.

TONNESEN, D. A; BERTOLINO, L. C; LUZ, A. B; SILVA, F. T; TIMÓTEO, D. M. Caracterização mineralógica e beneficiamento das bentonitas da região de Cubati e Pedra Lavrada-PB. Holos, v. 1, p. 2-14, 2012.

ZHU, Y; CUI, Y; SHAN, Z; DAI, R; SHI, L; CHEN, H. (2021). Fabrication and characterization of a multi-functional and environmentally-friendly starch/organobentonite composite liquid dust suppressant. **Powder Technology**, 2021.

# CAPÍTULO 5

# DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA, DOENÇA REUMÁTICA CARDÍACA E TROMBOSE VENOSA PROFUNDA: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

*Data de aceite: 26/10/2021*

**Lustarllone Bento de Oliveira**
Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga
Taguatinga, DF
http://lattes.cnpq.br/8523196791970508

**Matheus Rodrigues Vieira**
Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga
Taguatinga, DF
http://lattes.cnpq.br/2651657520481035

**Helio Rodrigues de Souza Júnior**
Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga
Taguatinga, DF
http://lattes.cnpq.br/5141368566904028

**Débora Cristina Soares dos Reis**
Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga
Taguatinga, DF
http://lattes.cnpq.br/1093471576615009

**Vinícios Silveira Mendes**
Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga
Taguatinga, DF
http://lattes.cnpq.br/6918633090356874

**Raphael da Silva Affonso**
Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga
Taguatinga, DF
http://lattes.cnpq.br/4169630189569014

**Elizabeth Moreira Klein**
Universidade Paulista – Unidade Brasília
Brasília, DF
http://lattes.cnpq.br/0307612033254826

**Kelly Araújo Neves Carvalho**
Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga
Taguatinga, DF
http://lattes.cnpq.br/3986782312123357

**Luiz Olivier Rocha Vieira Gomes**
Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga
Taguatinga, DF
http://lattes.cnpq.br/2685641494398427

**Larissa Leite Barboza**
Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga
Taguatinga, DF
http://lattes.cnpq.br/4624852700026550

**Joânilly da Silva Oliveira**
Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga
Taguatinga, DF
http://lattes.cnpq.br/7631116212684556

**Rosimeire Faria do Carmo**
Faculdade LS, Unidade – Taguatinga Sul
Taguatinga, DF
http://lattes.cnpq.br/0420342113549275

**Axell Donelli Leopoldino Lima**
Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga
Taguatinga, DF
http://lattes.cnpq.br/8223765221726379

**RESUMO:** As doenças cardiovasculares destacam-se como a principal causa de morte no mundo, mais pessoas morrem anualmente por essas enfermidades do que por qualquer outra causa ao redor do globo. Existe uma estimativa que 17,9 milhões de pessoas morreram por doenças cardiovasculares no ano de 2016, e como uma prospecção de crescimento, representando 31% de todas as mortes em nível global. Já no Brasil, atualmente as doenças cardiovasculares continuam representando um índice de mortalidade expresivamente alto, mesmo com uma redução gradativa desde a década de 80. A doença arterial periférica apresenta como característica o menor fluxo sanguíneo para os membros inferiores, isso se deve ao processo oclusivo nos leitos arteriais, sendo uma doença de etiologia aterosclerótica da luz arterial ocasionando prejuízo no fluxo sanguíneo aos tecidos, essa obstrução dificulta o progresso do sangue no seu fluxo laminar padrão, fundamental para o transporte dos nutrientes e oxigênio e demais gazes para os tecidos e músculos, ossos, pele e nervos, a oclusão ocasionada pela doença é em 90% dos casos associada a características próprios da aterosclerose. A ocorrência da trombose venosa profunda, conduz a complicações graves como embolia pulmonar e síndrome pós-trombótica. É estimado que aproximadamente 10% dos embolismos pulmonares sintomáticos levam a morte em uma hora após o início, e que, sem intervenção farmacológica direta, cerca de 30% dos pacientes inicialmente com embolia pulmonar não-fatal terão uma recorrência fatal.
**PALAVRAS-CHAVE:** Doença arterial, Doença Arterial Periférica, Trombose Venosa, Aterosclerose.

## PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE, RHEUMATIC HEART DISEASE AND DEEP VENOUS THROMBOSIS: PATHOPHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGICAL TREATMENT

**ABSTRACT:** Cardiovascular diseases stand out as the leading cause of death in the world, more people die annually from these diseases than from any other cause around the globe. There is an estimate that 17.9 million people died from cardiovascular disease in 2016, and as a growth prospect, representing 31% of all deaths globally. In Brazil, currently, cardiovascular diseases continue to represent an expressively high mortality rate, even with a gradual reduction since the 1980s. Peripheral arterial disease is characterized by lower blood flow to the lower limbs, this is due to the occlusive process in arterial beds, being a disease of atherosclerotic etiology of arterial lumen causing damage to blood flow to tissues, this obstruction hinders the progress of blood in its standard laminar flow, essential for the transport of nutrients and oxygen and other gases to tissues and muscles , bones, skin and nerves, the occlusion caused by the disease is in 90% of cases associated with characteristics of atherosclerosis. The occurrence of deep vein thrombosis leads to serious complications such as pulmonary embolism and post-thrombotic syndrome. It is estimated that approximately 10% of symptomatic pulmonary embolisms lead to death within one hour of onset, and that, without direct pharmacological intervention, approximately 30% of patients initially with non-fatal pulmonary embolisms will have a fatal recurrence.
**KEYWORDS:** Arterial Disease, Peripheral Arterial Disease, Venous Thrombosis, Atherosclerosis.

## 1 I INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVs) são a principal causa de morte no mundo, mais pessoas morrem anualmente por essas enfermidades do que por qualquer outra causa ao redor do mundo. É estimado que 17,9 milhões de pessoas morreram por doenças cardiovasculares no ano de 2016, representando 31% de todas as mortes em nível global. Do total destes óbitos, aproximadamente 85% ocorrem devido a ataques cardíacos e acidentes vasculares cerebrais (AVCs). Em torno de três quartos das mortes por doenças cardiovasculares ocorram em países de baixa e média renda. Das 17 milhões de mortes prematuras (indivíduos com idade inferior a 70 anos) por doenças crônicas não transmissíveis, 82% acontecem em países de baixa e média renda e de montante, 37% são causadas pelas doenças cardiovasculares (OPAS, 2017).

No Brasil, atualmente as doenças cardiovasculares ainda representam um índice de mortalidade significativamente alto, mesmo diante de sua redução gradativa desde a década de 80 (MANCINI & SAMPAIO, 2006). São patologias de caráter sistêmico, implicando no comprometimento de outros órgãos, em função da circulação sanguínea, como fonte de oxigênio e glicose (COHEN & GUNSTAD**,** 2010). Um dos principais órgão afetado é o cérebro, devido sua dependência extrema do sistema cardiovascular, sendo pela necessidade de eliminação do calor e eliminação dos produtos metabólicos, assim como pelo suplemento de energia constante, necessária para seu funcionamento adequado, desta maneira, doenças cardiovasculares ou seus fatores de risco podem predispor o indivíduo a doenças cerebrovasculares e, consequentemente, declínio cognitivo, pelo compartilhamento da mesma fisiopatologia (COHEN & GUNSTAD, 2010).

A DAP (Doença Arterial Periférica) tem como característica a diminuição do fluxo sanguíneo para os membros inferiores, isso ocorre  devido ao processo oclusivo nos leitos arteriais, sendo uma doença de natureza aterosclerótica do lúmen arterial ocasionando comprometimento no fluxo sanguíneo aos tecidos, essa obstrução dificulta o progresso do sangue, fundamental para o transporte de nutrientes e oxigênio e demais gazes para os tecidos e músculos, ossos, pele e nervos, a obstrução ocasionada pela doença é em 90% dos casos associada a fenómenos próprios da aterosclerose (JACOBSON *et al.,* 2001).

A DCR (Doença Cardíaca Reumática) é consequência da febre reumática aguda, surgindo pela infecção da garganta, ocasionada pela bactéria estreptococo *ssp*, causando inflamação e dor na garganta, com placas de pus na região orofaringe, presença de linfonodos cervicais, eritema/vermelhidão e febre. A febre reumática pode acometer coração, cérebro, articulações e pele de crianças de 5 a 15 anos (SBR, 2011). Apesar da doença cardíaca reumática, ser uma preocupação dos países pobres e subdesenvolvidos, os países ricos não são isentos da patologia, pois, populações refugiadas podem ser portadores das cepas bacterianas da febre reumática e consequentemente o aparecimento de casos de DRC para países desenvolvidos, e pela presença pontual da doença nestes

países, existir um despreparo da equipe médica por não estarem familiarizadas para tratar o problema (WATKINS, 2015).

A ocorrência da TVP (Trombose Venosa Profunda) leva a complicações graves como embolia pulmonar e síndrome pós-trombótica. Estima-se que 10% dos embolismos pulmonares sintomáticos causam a morte em uma hora após o início, e que, sem intervenção farmacológica, cerca de 30% dos pacientes inicialmente com embolia pulmonar não-fatal terão uma recorrência fatal. O tromboembolismo venoso é pontuado como a maior causa de morbidade entre os pacientes hospitalizados nos EUA. O embolismo pulmonar é sinalizado como a causa mais comum de óbitos evitáveis em hospitais (GARCIA *et al.*, 2005).

## 2 | DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA

A Doença Arterial Periférica (DAP) é caracterizada por uma diminuição do fluxo sanguíneo para os membros inferiores devido a processo oclusivo nos leitos arteriais é uma doença de natureza aterosclerose obstrutiva do lúmen arterial ocasionando uma escassez no fluxo sanguíneo aos tecidos, acumulando placas de ateroma como proteínas, gordura, células de inflamação e cálcio, essa obstrução dificulta o progresso do sangue, nutrientes e oxigênio para os tecidos músculos, ossos, pele e nervos, o que gera como principal complicação a presença de sinais e sintomas característicos de isquemia, a obstrução ocasionada pela doença é em 90% dos casos associada a fenómenos próprios da aterosclerose (JACOBSON *et al.,* 2001). Escrito em literatura que a sua predominância varia entre os 3-10% aumentando para 15-20% em adultos maiores de 70 anos (DORMANDY *et al.,* 2007).

A doença arterial periférica tem sua prevalência em de 3-10 %, sua principal manifestação está associada a claudicação intermitente, no qual a incidência é de 3% nos doentes de 40 anos, subindo para 6% nos doentes entre 60 a 69 anos. As ocorrências de isquemia mais grave, isquemia crítica, acontece com menor frequência. Isquemia grave/critica se apresenta de 1 a 3% dos doentes com doença arterial periférica, apenas 5 a 10% dos doentes com dor após esforço físico causado pela má circulação ou assintomático, progridam para estágio grave, desde que cessem os fatores de risco cardiovascular. No Brasil, a estimativa anual de diagnóstico da doença arterial periférica é de 0,053% da população de homens de 55 a 74 anos e mulheres de 65 a 74 anos. A evolução assintomática da doença arterial periférica pode atingir até 70 a 80% dos pacientes, o que posterga e dificulta o diagnóstico precoce (SBACV, 2015).

A doença arterial periférica, pode apresentar-se de forma sintomática e assintomática ambas estão associadas a doença arterial obstrutiva (carotídeo, cerebral e coronariano) por consequência obtém índices elevados de riscos cardiovasculares, cerca de 4 a 6% ao ano em portadores da doença, causando patologias como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral até mesmo morte (MAKDISSE, 2008).

Os fenômenos são caracterizados com sensação de câimbra, dor e queimação na região da panturrilha ou nádegas após a realização de um esforço físico sendo aliviada com repouso. Os fatores de risco estão associados a doenças vasculares, fatores genéticos, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, colesterol total e lipoproteína de baixa densidade (LDL) elevados, tabagismo, triglicérides elevados, obesidade e sedentarismo. Como já foi dito, existe uma analogia entre a idade e a prevalência da doença, que está associado ao envelhecimento da parede arterial, identifica-se que o sexo masculino tem sua incidência maior que o feminino. A associação entre tabagismo e a doença arterial periférica tem um risco quatro vezes superior de manifestar a DAP, comparando os não fumantes. A claudicação intermitente é recorrente em diabéticos, muitas vezes sendo necessário a amputação por redução do fluxo sanguíneo. Outras condições de riscos são a hipertensão, dislipidemia e a insuficiência renal crônica (GARCIA, 2006).

O diagnóstico é feito de forma minuciosa, através de exame físico, sinais clínicos verificando diminuição e/ou ausência de pulsos periféricos, alterações cutâneas no membro afetado, fazer a medição do índice tornozelo-braço (ITB) para determinar a gravidade da obstrução arterial. O índice tornozelo-braço (ITB), é um método de referência para verificar doença arterial periférica pois consegue constatar casos sintomáticos e assintomáticos da doença (HIRSCH, 2006).

A medida do índice tornozelo-braço (ITB), é uma eficiente ferramenta para diagnosticar doenças vasculares em sua fase inicial, é um procedimento prático, de baixo custo, previne riscos cardiovasculares, melhorando assim a qualidade de vida do paciente. O procedimento é realizado pela relação entre a pressão arterial sistólica (PAS) na artéria tibial posterior ou dorsal do pé comparado à PAS na artéria braquial ipsilateral, com os resultados adquiridos é possível através desse método acompanhar a evolução do paciente, analisando a melhora ou agravamento da obstrução arterial (KAWAMURA, 2008).

O tratamento para essa patologia consiste na modificação dos fatores de risco que possam ser modificáveis, dentre os fatores não modificáveis relacionados a doença arterial periférica são idade, sexo, fatores genéticos e história familiar, porém os fatores que estão passíveis a mudança está o controle rigoroso da HAS pois a elevação da pressão arterial a partir de 115x75mmHg faz com que ocorra a elevação da mortalidade por doenças cardiovasculares progressivamente de forma linear, contínua e independente. O tabagismo é um fator modificável relevante, pois este é a principal causa de morte evitável no mundo. O cigarro aumento o dobro o risco da doença arterial coronariana (SBC, 2010; SBH, 2010).

As alterações do perfil lipídico precisam ser acompanhadas, observando também o sobrepeso, pois a obesidade é acompanhada de maior morbidade e menor expectativa de vida, influenciando as condições clínicas. O estudo de Framingham (2007), já apontava o fato de que a diabetes mellitus dobra o risco de doença cardiovascular em homens e triplica em mulheres. Estudos epidemiológicos indicam a diabetes mellitus e o tabagismo como importantes fator de risco para doença arterial periférica, elevando de duas a quatro vezes

o risco relativo para essa doença (SIQUEIRA, 2007).

A prática de atividade física é primordial para promover a circulação colateral, é importante ressaltar a importância de os exercícios físicos serem supervisionados para que não ocorra lesões. Com a prática de exercícios ocorre uma melhora significativa na qualidade de vida do paciente, melhorando assim a função endotelial com vasodilatação microvascular, diminuição da inflamação induzida por isquemia e melhora da extração de oxigênio, diminuição da viscosidade sanguínea, tudo isso acompanhado de alterações dietéticas (ANAND, 2018).

O tratamento medicamentoso associado a essa patologia são os inibidores da ECA, por ter vários efeitos benéfico, eles são antiaterogênicos e, inibindo a degradação da bradicinina e promovendo a liberação de óxido nítrico, são vasodilatadores potentes. Utilizando também fármacos antiplaquetário tem como finalidade diminuir modestamente os sintomas e melhorar a distância de deambulação em pacientes com doença arterial periférica, entretanto, o mais importante é que esses fármacos modificam as placas ateromatosas e ajudam a prevenir a síndrome coronária aguda e episódios isquêmicos transitórios (GERHARD, 2017).

Para a desopressão da claudicação pode ser usado pentoxifilina, 400 mg, para obter uma melhora no fluxo sanguíneo e também a oxigenação tecidual nas áreas afetadas, aliviando a claudicação intermitente, contudo é importante ressaltar que os fármacos não substituem a modificação dos fatores de risco e exercícios, sendo importante também avaliação médica para melhor análise do quadro individual do paciente e obter uma prescrição medicamentosa assertiva (RIGATO, 2017).

## 3 | DOENÇA CARDÍACA REUMÁTICA

Doença cardíaca reumática é uma consequência da febre reumática aguda, que ocorre por uma infecção da garganta ocasionada por uma bactéria denominada como estreptococo que causa dor de garganta, placas de pus na garganta, caroços no pescoço, vermelhidão e febre. A febre reumática pode afetar coração, cérebro, articulações e pele de crianças de 5 a 15 anos (SBR, 2011).

Apesar da doença cardíaca reumática (DCR), ser uma preocupação dos países pobres e subdesenvolvidos, os países ricos não podem descuidar dessa patologia, pois, populações refugiadas podem transportar pessoas com febre reumática e DRC para países desenvolvidos onde pode ocorrer um despreparo da equipe médica por não estarem familiarizadas para tratar o problema (WATKINS, 2015).

A febre reumática tem reduzido consideravelmente nas últimas décadas na Europa e na América do Norte, porém essa patologia continua a crescer em dimensão epidêmica em países em desenvolvimento, incluindo o Brasil. Cerca de 30% dos pacientes com febre reumática desenvolvem a forma cardíaca (DCR), que é caracterizado por lesionar à

válvula mitral do coração, que representa a mais relevante e grave ocorrência da doença (Cavalcanti *et al*., 2004).

Na doença cárdica reumática é observado um excesso de infiltrado inflamatório com presença significativa de linfócitos T CD4 e macrófagos e em menor quantidade linfócitos B. Os nódulos de Aschoff, consiste de um aglomerado de células caracterizadas de neutrófilos, monócitos, macrófagos e posteriormente pelos linfócitos T e B, porém podem não demonstrar atividade da doença. Quando a cardite encontra-se ativa é possível observar o infiltrado de macrófagos, células T auxiliadoras e citotóxicas, necrose de fibras cardíacas, deposição do fator 3 do complemento e desintegração do colágeno.

Os fibroblastos e os macrófagos presentes são na maior parte HLA-DR (sistema de antígenos leucocitários humanos), que tem como função apresentar antígenos as células T. Portanto essas células podem também apresentar autoantígenos cardíacos as células T, provocando um processo autoimune que resultaria a um dano tecidual. Na fase aguda as valvas são infiltradas e podem ocasionar lesões residuais focais, causando posteriormente uma fibrose e calcificação (RACHID, 2003).

A inflamação ocasionada pela febre reumática aguda pode comprometer o pericárdio (revestimento externo cardíaco), endocárdio (revestimento interno cardíaco) e ainda pode prejudicar as válvulas cardíacas. A lesão comumente encontrada nessa patologia é nas válvulas cardíacas, mais precisamente na válvula mitral, para que essa lesão se manifestar pode levar vários anos após os primeiros sintomas da febre reumática, isso ocorre, visto que mesmo coração já afetado pode não causar sintomas, quando ocorrem sintomas eles não são de fácil percepção, quando há manifestação dos sintomas se apresentam de maneira ostensiva, que irá depender da localização dos danos cardíacos. Habitualmente os sintomas surgem com duas semanas após o início da infecção não tratada na garganta, com essa infeção as crianças sentem febre, dor de garganta causada pelo streptococos, prostração, dores nas articulações e erupções cutâneas (CARDIOPATIA REUMÁTICA, 2018).

Cardite reumática pode ser dividia em cardite leve, cardite moderada e cardite grave. Cardite leve apresenta taquicardia, sopros sistólicos regurgitativos leve na área mitral, elevação do intervalo PR no eletrocardiograma, abafamento da primeira bulha, região cardíaca normal em radiografia, na maioria dos casos apresenta-se de forma assintomática (SPINA, 2008).

Cardite moderada apresenta sintomas da cardite leve, com acréscimo da dor precordial que melhora com posição genupeitoral e se agrava em posição de decúbito. É observado aumento ameno na região cardíaca e sopros mais intensos, em imagem cardíaca pode-se levar a sugestão de derrame pericárdico. Nota-se uma expansão do intervalo QT, diminuição na voltagem do complexo QRS e sobrecarga de câmaras esquerdas (SPINA, 2008).

Cardite grave tem como principal manifestação a insuficiência cardíaca, que

pode acontecer no primeiro surto de febre reumática, contudo é mais comum nas crises recorrentes. A princípio pode se manifestar de forma inespecífica apresentando os sintomas de taquipneia, anorexia, astenia, palidez, principalmente em crianças, esses sintomas são acrescidos de hepatomegalia, dispnéia paroxística noturna, edema dos membros inferiores e ortopnéia, índicos estes associados a insuficiência cardíaca (SPINA, 2008).

Com a suspeita da doença o tratamento inicial é direcionado a tratar a inflamação de garganta mesmo que tenha ocorrido de 2 a 3 semanas atrás, com antibiótico penicilina em dose única, em seguida tratar a artrite com anti-inflamatório não esteroidal, para comprometimento cardíaco é utilizado corticóide, caso ocorra distúrbio neurológio, que afeta a coordenação motora (Coreia reumática de Sydenham), é utilizado haloperidol ou o ácido valpróico (SBR, 2011).

As tratamento inclui também repouso e moderação hidrossalina, esses cuidados são recomendados por quatro a seis semanas no caso da cardite leve e moderada, na cardite grave é recomendado até obter o controle da insuficiência cardíaca, podendo assim retornar as atividades gradualmente após esse período (SPINA, 2008).

É necessário a introdução de anti-inflamatórios hormonais pra tratar a doença cardíaca reumática, pois 80% dos casos dessa patologia são assintomáticos, porém apresentam uma inflamação miocárdica que ser ver tratada imediatamente por apresentar grande gravidade (SPINA, 2008).

Após a manifestação aguda da doença tenha cessado, os pacientes devem fazer a administração da penicilina por alguns anos para precaver recorrências da doença e por consequência não causar ainda mais danos a válvula cardíaca (CARDIOPATIA REUMÁTICA, 2018).

## 4 | TROMBOSE VENOSA PROFUNDA

A trombose venosa profunda (TVP) é a maior causa de óbitos intra-hospitalares no mundo e, paradoxalmente, a mais evitável. Nos Estados Unidos, em 2010, foram estimados 900.000 casos anuais de tromboembolismo e 1/3 deles evoluiu para óbito. Dos sobreviventes, 4% desenvolveram hipertensão pulmonar. Há estimativa de que 25-50% dos pacientes com trombose venosa profunda desenvolverão a síndrome pós-trombótica com redução da qualidade de vida (OKUHARA *et al.*, 2014).

Sabe-se que a ocorrência da TVP pode levar a complicações graves como embolia pulmonar e síndrome pós-trombótica. Aproximadamente 10% dos embolismos pulmonares sintomáticos causam a morte em uma hora após o início, e que, se deixados sem tratamento, cerca de 30% dos pacientes inicialmente com embolia pulmonar não-fatal terão uma recorrência fatal. O tromboembolismo venoso é citado como a maior causa de morbidade entre os pacientes hospitalizados nos EUA. O embolismo pulmonar pode ser a causa mais comum de óbitos evitáveis em hospitais (GARCIA *et al.*, 2005).

O desenvolvimento do trombo venoso depende da tríade descrita por Virchow em 1856, que considera as alterações do fluxo sanguíneo, da crase sanguínea e da parede vascular como responsáveis pelo processo trombótico. Depois de 150 anos, o enunciado permanece verdadeiro, mas o conhecimento do papel relativo de cada um desses fatores aumentou muito a compreensão do fenômeno trombótico (GARCIA *et al*., 2005).

A diminuição do fluxo sanguíneo leva ao aumento da quantidade de sangue nas veias, dilatando-as passivamente, com consequente redução da velocidade do fluxo sanguíneo. Desse modo, tais alterações decorrem da queda no débito cardíaco, relaxamento muscular durante o repouso, anestesia e paralisias e do déficit da bomba venosa periférica. Portanto, a diminuição da velocidade do fluxo sanguíneo nas veias ocasiona a perturbação do fluxo laminar, causando acúmulo local de hemácias, plaquetas e leucócitos. Esse depósito celular é estabilizado pela constituição de uma rede de fibrina que prende tais elementos, culminando com a formação do trombo (PENHA *et al*., 2009).

O endotélio normal é uma superfície não trombogênica sobre a qual não aderem plaquetas, nem ocorre ativação de proteínas coagulantes. Quando, porém, existe lesão endotelial, ocorre uma exposição do subendotélio, favorecendo a agregação de plaquetas e glóbulos brancos, o que desencadeia a ativação dos mecanismos de coagulação, com formação do trombo. A hipercoagulabilidade está presente quando há aumento de fatores de coagulação e redução dos fatores inibidores da coagulação, o que pode ocorrer em determinados estados fisiológicos, patológicos e terapêuticos, como na gravidez, câncer, trombofilia e uso de medicamentos esteroides e quimioterápicos (PENHA *et al*., 2009).

A grande maioria das TVP tem início insidioso, com poucas manifestações clínicas ou apresenta-se em caráter assintomático. São sintomas e sinais clínicos clássicos da TVP: dor a palpação muscular, dor espontânea, empastamento da panturrilha, edema subcutâneo e muscular, distensão venosa superficial e aumento da temperatura do membro afetado (PENHA *et al*., 2009).

A queixa clássica do paciente com TVP é a presença de edema e dor no membro inferior que, dependendo do local e extensão do trombo, pode envolver perna ou todo o membro. Deve-se investigar a presença de fatores desencadeantes, TVP prévia e história familiar de TVP. A manifestação inicial pode ser dor torácica, dispneia, hemoptise ou choque sugerindo tromboembolia pulmonar (ROLLO *et al*., 2005).

## 5 | TRATAMENTO E PROFILAXIA MEDICAMENTOSA DA TVP – TROMBOSE VENOSA PROFUNDA

O objetivo do tratamento é aliviar os sintomas, diminuir a extensão do trombo, a possibilidade de uma embolia pulmonar, impedir sua recorrência e atenuar a síndrome pós-trombótica. O tratamento padrão se baseia, inicialmente, na administração parenteral de heparina não fracionada ou heparinas de baixo peso molecular durante 5 a 7 dias, seguida

de terapia em longo prazo com antagonistas orais de vitamina K (AVKs). Os AVKs, como a varfarina, são tradicionalmente utilizados como anticoagulantes orais para tratamento e profilaxia do tromboembolismo venoso (TEV) desde a década de 1950. Apesar de sua eficácia, a varfarina é limitada por fatores como interações medicamentosas, interações alimentares, início de ação lento, risco de hemorragia, alopecia, necrose de pele e necessidade de monitoramento rigoroso para manter a relação normalizada internacional (RNI) dentro do índice terapêutico. Essas limitações impulsionaram o desenvolvimento de pesquisas com novos anticoagulantes que, idealmente, deveriam apresentar risco de sangramento reduzido, ocorrência reduzida de efeitos colaterais, ausência de interação com outros medicamentos e alimentos, ser de fácil administração, permitir o tratamento domiciliar, não necessitar de controle laboratorial, possuir custo acessível e apresentar um antídoto para reverter a anticoagulação nos casos de sangramentos extensos e clinicamente relevantes (BRANDÃO *et al.,* 2018).

De acordo com as diretrizes do *American College of Chest Physician* (ACCP), duas formas de anticoagulantes orais são indicadas para o tratamento da TVP: os inibidores diretos da trombina e os inibidores do fator Xa. Os inibidores diretos da trombina, como a dabigatrana, ligam-se diretamente à trombina sem a necessidade de um cofator, como a antitrombina. Diferentemente dos AVKs e das heparinas, os inibidores diretos da trombina podem inibir tanto a trombina solúvel quanto a trombina ligada à fibrina. Por não se ligarem a outras proteínas, os inibidores diretos da trombina apresentam poucas limitações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, o que torna a resposta anticoagulante mais previsível. Além disso, os inibidores diretos da trombina não apresentam efeito antiplaquetário e não induzem trombocitopenia induzida pela heparina. Os inibidores do fator Xa se ligam diretamente ao sítio ativo do fator Xa, bloqueando a atividade desse fator de coagulação. Diferentemente dos pentassacarídeos (inibidores indiretos do fator Xa), esses medicamentos inativam o fator Xa livre e o fator Xa incorporado ao complexo protrombinase, além de não interagirem com o inibidor antitrombínico. Os inibidores do fator Xa indicados para o tratamento da TVP são: rivaroxabana, apixabana e edoxabana (BRANDÃO *et al.,* 2018).

A prevenção do tromboembolismo venoso tem sido largamente aceita como uma estratégia efetiva e com boa relação custo benefício. Os *guidelines* americanos e europeus têm recomendado a profilaxia para virtualmente todos os grupos de pacientes hospitalizados (GARCIA *et al*., 2005).

A natureza silenciosa da TVP e de suas complicações é revelada pelas estatísticas, onde se pode verificar que 70 a 80% das embolias pulmonares diagnosticadas post mortem não têm suspeita clínica prévia, sendo essa característica, por si só, razão para estabelecer sua profilaxia (MARCHI *et al*., 2005).

A profilaxia é descrita como sendo benéfica e, como alguns grupos de pacientes de alto risco para o desenvolvimento da TVP pode ser identificados, é razoável e desejável

considerar as formas de prevenção, sendo está muito superior ao tratamento (GARCIA *et al*., 2005).

A profilaxia medicamentosa contra trombose venosa profunda depende da presença de fatores de risco e dos tipos dos procedimentos cirúrgicos. A profilaxia adequada concede ao paciente mais proteção e menos risco de eventos hemorrágicos decorrentes do uso de anticoagulantes e evita mortes. Apesar da existência de vários protocolos de avaliação de fatores de risco e prevenção de trombose venosa profunda, na prática médica, as taxas de adesão a esses protocolos são de 16 a 55%. Pode-se inferir que o uso excessivo de profilaxia medicamentosa também levou à queda da qualidade da profilaxia medicamentosa. Deve-se, ainda, ressaltar que o uso excessivo de profilaxia medicamentosa está associado ao maior gasto financeiro da instituição hospitalar. Em relação à medicação utilizada como profilaxia, estes resultados identificaram concordância com as diretrizes. A enoxaparina foi o principal anticoagulante prescrito para a profilaxia medicamentosa da TVP atualmente (OKUHARA *et al*., 2014).

## REFERÊNCIAS

Hirsch AT, Criqui MH, Treat Jacobson et al, Peripheral arterial disease detection, awareness and treatment in primary care, JAMA, 11:1317 -24, 2001 [2] L. Norgren, W.R.Hiatt, J.A. Dormandy et al, Inter-Society Consensus for the management of Peripheral Arterial Disease ( TASC II) Eur J Vasc Endovasc Surg 33, S1 – S75, 2007.

Makdisse M, Ramos LR, Moreira F, Oliveira A, Berwanger O, Moscardi A, et al. A risk score for predicting peripheral arterial disease in individuals 75 years or older. Arq Bras Cardiol. 2008.

Garcia LA. Epidemiology and pathophysiology of lower extremity peripheral arterial disease. J Endovasc Ther. 2006.

Kawamura T. Índice tornozelo-braquial (ITB) determinado por esfigmomanômetros oscilométricos automáticos. Arq Bras Cardiol. 2008.

Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular. Diretrizes para doença arterial obstrutiva de membros inferiores diagnósticos e tratamento. 2015.

Siqueira AF, Almeida-Pititto B, Ferreira, SR. Doença cardiovascular no diabetes mellitus: análise dos fatores de risco clássicos e não-clássicos. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007.

Anand S, Bosch J, Eikelboom JW, et al, on behalf of the COMPASS Investigators: Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomized, double-blind, placebo controlled trial. Lancet 391(10117):218–229, 2018.

Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al: 2016 AHA/ACC Guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease. Circulation 155:e686–e725, 2017.

Rigato M, Monami M, Fadini GP: Autologous cell therapy for peripheral arterial disease: Systematic review and meta-analysis of randomized, nonrandomized, and noncontrolled Studies. Circ Res 120(8):1326–1340, 2017.

Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, et al. Global, regional, and national burden of rheumatic heart disease, 2015.

Rheumatic Heart Disease — An Iceberg in Tropical Waters Eloi Marijon, M.D., Ph.D., David S. Celermajer, F.R.C.P., Ph.D., and Xavier Jouven, M.D., Ph.D n engl j med 377, 2017.

ABCMED, 2018. Cardiopatia reumática - como ela é?. Disponível em: https://www.abc.med.br/p/sinais.-sintomas-e-doencas/1324008/cardiopatia-reumatica-como-ela-e.htm.

Spina GS. Rheumatic disease: neglected but still present and deadly. Rev Med (São Paulo). 2008

Rachid, A. **Etiopatogenia da febre reumática**. Rev. Bras. Reumatol, v. 43, n. 4, 2003.

BRANDÃO, Gustavo *et al.* Anticoagulantes orais diretos para o tratamento da trombose venosa profunda: revisão de revisões sistemáticas. **Jornal Vascular Brasileiro**, São Paulo, p. 1-8, 14 ago. 2018.

ENGELHORN, Ana Luiza et al. Profilaxia da trombose venosa profunda – estudo epidemiológico em um hospital escola. **Jornal Vascular Brasileiro**, [s. l.], 2002.

ROLLO, Almeida *et al.* Abordagem diagnóstica dos pacientes com suspeita de trombose venosa profunda dos membros inferiores. **Jornal Vascular Brasileiro** [en linea]. 2005, 4(1), 79-92 [fecha de Consulta 8 de Mayo de 2021]. ISSN: 1677-5449. Disponible en: https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=245020496013

MARCHI, Carolina et al. Avaliação da profilaxia da trombose venosa profunda em um Hospital Geral. **Jornal Vascular Brasileiro**, São Paulo, p. 1-5, 28 abr. 2005.

OKUHARA, Alberto et al. Incidência de trombose venosa profunda e qualidade da profilaxia para tromboembolismo venoso. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Minas Gerais, p. 1-5, 2014.

GARCIA, Antonio et al. Realidade do uso da profilaxia para trombose venosa profunda: da teoria à prática. **Jornal Vascular Brasileiro**, Santa Catarina, p. 1-7, 7 jan. 2005.

PENHA, Geane et al. Mobilização precoce na fase aguda da trombose venosa profunda de membros inferiores. **Jornal Vascular Brasileiro**, Santa Catarina, p. 1-9, 9 jan. 2009.

# CAPÍTULO 6

# FARMACOTERAPIA DA EPILEPSIA COM FITOCANABINOIDES: UMA REVISÃO NARRATIVA INTEGRATIVA

*Data de aceite: 26/10/2021*

**Beatriz Souza Afonso**
Graduada em Farmácia, pelo Instituto Taubaté de Ensino Superior
Instituto Taubaté de Ensino Superior (ITES)
Taubaté, São Paulo

**André Luiz Lima**
Graduado em Farmácia, pelo Instituto Taubaté de Ensino Superior
Instituto Taubaté de Ensino Superior (ITES)
Taubaté, São Paulo

**Simone Aparecida Biazzi de Lapena**
Instituto Taubaté de Ensino Superior (ITES)
Taubaté, São Paulo

**RESUMO:** A epilepsia é uma patologia crônica, que se dá por um distúrbio do cérebro definido pela recorrência de crises convulsivas, as causas podem ser cognitivas, neurobiológicas, sociais e psicológicas, afetando de modo direto a qualidade de vida destes pacientes. Os tratamentos existentes já protocolados são realizados mediante ao uso de medicamentos anticonvulsivantes e em alguns casos são optadas as intervenções cirúrgicas. Nem sempre os tratamentos de primeira escolha são eficazes, ou até mesmo podem causar efeitos adversos graves, em vista disso, uma nova classe farmacológica se torna foco de estudo com o objetivo de favorecer na terapêutica para um melhor controle desta doença, que são os fitocanabinoides. O trabalho em si possui como objetivo realizar uma revisão narrativa e integrativa da farmacoterapia da epilepsia com o uso dos fitocanabinoides. Abordando conceitos relevantes como fisiopatologia da epilepsia; destacando os tratamentos de primeira escolha; descrevendo a classificação da *Cannabis sativa;* o sistema endocanabinoide; efeito entourage (comitiva) e ressaltando a farmacoterapia da epilepsia com a *Cannabis sativa.* A metodologia utilizada se dá por uma pesquisa bibliográfica, com base de dados PubMed e Scielo. Os resultados esperados são, que a partir de estudos a serem analisados é que os pacientes que poderão fazer o uso terapêutico da *Cannabis sativa,* tenham um melhor controle das suas crises epilépticas.
**PALAVRAS-CHAVE:** Fitocanabinoides. *Cannabis sativa.* Sistema endocanabinoide.

## PHYTOCANNABINOID PHARMACOTHERAPY OF EPILEPSY: AN INTEGRATIVE NARRATIVE REVIEW

**ABSTRACT:** Epilepsy is a chronic pathology, which is given by a brain disorder defined by the recurrence of seizures, the causes can be cognitive, neurobiological, social and psychological, directly affecting the quality of life of these patients. The existing protocoled treatments are carried out through the use of anticonvulsant medications and, in some cases, surgical interventions are chosen. Not always the first choice treatments are effective, or even can cause serious adverse effects, therefore, a new pharmacological class becomes the focus of study with the objective of favoring the therapy for a better control of this disease, which are the phytocannabinoids. The objective of this work is

to perform a narrative and integrative review of the pharmacotherapy of epilepsy with the use of phytocannabinoids. Addressing relevant concepts such as pathophysiology of epilepsy; highlighting the first-choice treatments; describing the classification of *Cannabis sativa*; the endocannabinoid system; entourage effect and highlighting the pharmacotherapy of epilepsy with Cannabis sativa. The methodology used is a bibliographical research, with the PubMed and Scielo databases. The expected results are that, based on studies to be analyzed, patients who may make therapeutic use of *Cannabis sativa* will have better control of their epileptic seizures.
**KEYWORDS:** Phytocannabinoids. *Cannabis sativa*. Endocannabinoid system.

## 1 I INTRODUÇÃO

Crises epilépticas se dá pelas descargas elétricas paroxísticas geradas de várias regiões do cérebro, causando alterações fisiológicas, moleculares, cognitivas e sociais. A origem desses distúrbios está associada com o excesso ou inadequação da sincronização neuronal e são esses disparos em excesso que causam a decorrência de crises convulsivas, tremores e espasmos, e os fatores são diversos como, distúrbios genéticos, lesões, infecções, acidente vascular cerebral, entre outras (SENN; CANNAZZA; BIAGINI, 2020).

A *Cannabis sativa L.* é uma planta que tem um grande valor pelas suas propriedades terapêuticas e psicoativas. Uma planta arbustiva, dioica, do gênero angiosperma, que pertence à família das Cannabaceas, sendo as espécies mais conhecidas são Cannabis sativa e Cannabis indica que se diferenciam pelo seu modo de crescimento, características morfológicas e quantidade de princípios ativos. A concentração de substâncias ativas que são os canabinoides, varia conforme os fatores genéticos e ambientais, mas também outros fatores como, tempo de cultivo, secagem, estocagem, extração e condições de análise podem influenciar (HONÓRIO; ARROIO; DA SILVA, 2006).

Os canabinoides são origem natural ou sintética sendo considerados fitocanabinoides os metabólitos secundários produzidos pela planta e encontrado nas folhas, flores e resina da *Cannabis sativa*. Já os endocanabinoides são produzidos por organismos animais, são substâncias endógenas que se ligam aos receptores canabinoides existentes no sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP). E os canabinoides sintéticos, são substâncias que tem afinidade pelos receptores canabinoides endógenos, porém são produzidas em laboratório (CJ et al., 2005; FONSECA et al., 2013).

Diversos estudos comprovaram que o sistema endocanabinoide é um alvo farmacológico importante para a terapêutica e redução de convulsões. Os fitocanabinoides presentes na planta interagem com o sistema endocanabinoide e estimulam facilmente a abertura dos receptores, isso se torna fundamental para suas propriedades anticonvulsivas (MATOS et al., 2017).

O estudo a ser desenvolvido possui como objetivo geral realizar uma revisão narrativa e integrativa da farmacoterapia da epilepsia com o uso dos fitocanabinoides.

## 2 I REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 A epilepsia

A epilepsia é uma patologia neurológica crônica comum na qual afeta 0,5% a 1% de pessoas e se resulta em diversas etiologias e fatores como, hemorragia, incompatibilidade sanguínea, traumatismo no nascimento e doenças infecciosas tais como, tumores cerebrais, doenças metabólicas, meningite, acidentes vasculares cerebrais, traumatismo craniano e abuso de bebidas alcoólicas e de drogas. Por volta de 50% dessas ocorrências são de origem desconhecidas e não é possível reconhecer a causa dessas crises. A epilepsia é a patologia neurológica grave mais comum e atinge aproximadamente 50 milhões de pessoas, ela é decorrente de descargas elétricas anormais dos neurônios cerebrais podendo ocorrer em pacientes de qualquer sexo, raças e idades, causando sinais e sintomas transitórios. Porém a sua maior incidência é em crianças pequenas e idosos. Esse distúrbio cerebral crônico se caracteriza por episódios frequentes e imprevisíveis de crises epilépticas (COSTA; CORRÊA; PARTATA, 2012; SENN; CANNAZZA; BIAGINI, 2020).

A Liga Internacional Contra Epilepsia (ILAE), classifica as convulsões e dois grupos, parciais ou focais e os generalizados. As convulsões parciais começam em um hemisfério do cérebro, ou um lobo em pequenos grupos de neurônios ocasionando espasmos e movimentos clônicos. Já as crises generalizadas estão associadas a ambos os hemisférios, podendo causar movimentos tônico- clônicos logo no seu início e a perda da consciência. A epilepsia também se distribui em dois grupos, primaria e secundaria, a origem da primaria ainda é desconhecida, sem nenhum dano molecular ou fisiológico do cérebro, mas a epilepsia secundaria pode aparecer como consequência de etiologias neurológicas, envolvendo as genéticas, metabólicas, estruturais, imunológicas ou infecciosas. A fisiopatologia da epilepsia é baseada no desequilíbrio entre dois mecanismos, SNC, ocorrendo também alterações das correntes iônicas a nível neuronal, a entrada de sódio e cálcio que seria a despolarização neuronal e elevação da excitabilidade e a alteração dos receptores de neurotransmissores por sua vez relacionas a canais iônicos (COSTA; CORRÊA; PARTATA, 2012).

O indicador principal do quadro clínico da epilepsia é o surgimento das crises convulsivas, tendo potencial de variação das características patológicas em cada tipo de crise, as manifestações para cada uma irão depender dos fatores como, o tamanho da área afetada, qual parte do córtex cerebral, e a propagação da descarga elétrica no cérebro e a intensidade, variando os sintomas. Porém os sinais e sintomas para todos os tipos podem ser considerados semelhantes incluindo mudanças do comportamento e da percepção, alterações dos movimentos e de consciência (COSTA; CORRÊA; PARTATA, 2012).

Essa patologia se desencadeia em diversas complicações tanto durante as crises, quanto após. Durante uma crise convulsiva é normal ocorrer, lesões traumáticas causadas pela queda ou movimentos súbitos. Quedas também podem acontecer após uma crise,

onde o paciente se apresenta muito confuso. Ocorre também a anóxia que é a ausência de oxigênio pelo fechamento das vias respiratórias causada por vômitos ou pela língua (COSTA; CORRÊA; PARTATA, 2012).

Para que esses pacientes recebam um tratamento adequado, o diagnóstico é indispensável, onde será confirmado se o paciente é portador da epilepsia, classificando-a e apontando uma síndrome epiléptica. O diagnóstico na prática é quando o médico entrevista seu paciente e os familiares que testemunharam as crises, com o intuito de ter uma percepção compreensível do tipo de crise e se todas as crises ocorridas foram iguais. Para completar o diagnóstico, são solicitados exames adicionais como, eletroencefalograma, tomografia computadorizada e ressonância magnética e tomografia do crânio. O tratamento seja ele medicamentoso ou cirúrgico, quando escolhido tem que passar uma segurança tanto para o paciente quanto para o médico, pois poderá mudar a vida dessa pessoa, transformando esse controle em uma melhora na qualidade de vida e uma maior adaptação social (COSTA; CORRÊA; PARTATA, 2012).

Encontram-se casos em que os pacientes epilépticos portam crises que não podem ser controladas, até mesmo com uma terapêutica adaptada, aproximadamente 20% dessas pessoas e o mais apropriado para esses casos são as intervenções cirúrgicas onde o foco são as chances de controle dessas crises após a cirurgia. Os disponíveis tipos de cirurgias são a lobectomia temporal anterior, lesionectomia, ressecção cerebral focal e a hemisferectomia. O tratamento medicamentoso se remete na administração de drogas antiepilépticas que podem gerar efeitos adversos e nem sempre são eficazes para alguns pacientes. Os fármacos de primeiras escolhas geralmente são, Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoína e o Valproato. A busca da adesão terapêutica deve focar no melhor controle das crises convulsivas e para isso o uso de diversos antiepiléticos é necessário, ocorrendo a chamada politerapia que é causada pela baixa aderência e farmacorresistência aos medicamentos de primeira escolha (COSTA; CORRÊA; PARTATA, 2012).

Além de todas as complicações causadas pela epilepsia, a maioria dos casos podem ocorrer o desenvolvimento de doenças psiquiatras, sendo de extrema urgência o diagnóstico e tratamento adequado. Isso costuma acontecer principalmente após o diagnóstico de epilepsia, pois é algo que irá afetar a qualidade de vida desse paciente, acometendo a sua independência, e também a descriminação no trabalho e sociedade. E as principais enfermidades são, psicose, ansiedade, depressão, transtorno de atenção e hiperatividade (TDAH), transtorno de personalidade e em alguns casos dependência alcoólica (COSTA; CORRÊA; PARTATA, 2012).

## 2.2 Canabinoides, endocanabinoides e fitocanabinoides

A Cannabis sativa tem sido usada por diversas culturas por vários anos para meios terapêuticos, no alívio da dor e convulsões. Ela produz uma resina rica em canabinoides e terpenos, onde se acumula nos tricomas glandulares que envolvem densamente a superfície

de inflorescência feminina (frutos partenocárpicos), é uma planta que apresenta uma ampla variedade de compostos químicos de várias classes (Quadro 1), ela possui mais de 150 terpenos e aproximadamente 100 canabinoides diferentes, que são os elementos ativos da planta e ficam responsáveis pelas atividades farmacológicas e efeitos psicoativos (BOOTH; BOHLMANN, 2019; MATOS et al., 2017).

| Classe | Número de compostos encontrados na planta | Classe | Número de compostos encontrados na planta |
|---|---|---|---|
| Canabinoides | 61 | Cetonas simples | 13 |
| Canabigerol (CBG) | 06 | Ácidos simples | 20 |
| Canabicromeno (CBC) | 04 | Ácidos graxos | 12 |
| Canabidiol (CBD) | 07 | Ésteres e lactonas simples | 13 |
| $\Delta^9$-THC | 09 | Esteroides | 11 |
| $\Delta^8$-THC | 02 | Açúcares e análogos | 34 |
| Canabiciclol (CBL) | 03 | Monossacarídeos | 13 |
| Canabielsoin (CBE) | 03 | Dissacarídeos | 02 |
| Canabinol (CBN) | 06 | Polissacarídeos | 05 |
| Canabinodiol (CBND) | 02 | Ciclitóis | 12 |
| Canabitriol (CBT) | 06 | Amino-açúcares | 02 |
| Outros canabinoides | 13 | Terpenos | 103 |
| Compostos Nitrogenados | 20 | Monoterpenos | 58 |
| Bases quartenárias | 05 | Sesquiterpenos | 38 |
| Amidas | 01 | Diterpenos | 01 |
| Aminas | 12 | Triterpenos | 02 |
| Alcaloides espermidinas | 02 | Mistura de terpenoide | 04 |
| Aminoácidos | 18 | Fenois não-canabinoides | 16 |
| Proteínas, glicoproteínas e enzimas | 09 | Glicosídeos Flavonoide | 19 |
| Hidrocarbonetos | 50 | Vitaminas | 01 |
| Álcoois simples | 07 | Pigmentos | 02 |
| Aldeídos simples | 12 | Total | 421 |

Quadro 1. Classes de compostos encontrados na planta Cannabis sativa.

Fonte: MATOS et al., 2017.

O termo canabinoides caracteriza um grupo de compostos com 21 átomos de carbonos formados por três anéis, um cicloexano, anel A, tetraidropirano, anel B e um benzeno, anel C (Figura 1). As principais substâncias da cannabis são os fitocanabinoides Δ9 –tetraidrocanabinol (Δ9-THC) e o Canabidiol (CBD). Esses dois canabinoides atuam como antagonistas altamente competitivos, o CBD atua bloqueando e inibindo o senso de humor e o Δ 9-THC atua causando um estado de euforia. O canabinoide psicoativo que tem valor terapêutico é o Δ 9-THC (Figura 2), ele se apresenta em maior quantidade nas plantas, e elas o utilizam como uma estrutura de defesa contra desidratação e ações herbicidas, no uso terapêutico é utilizado como analgésico, antiemético, antioxidante,

regulador de apetite e anti- inflamatório (HONÓRIO; ARROIO; DA SILVA, 2006; MATOS et al., 2017).
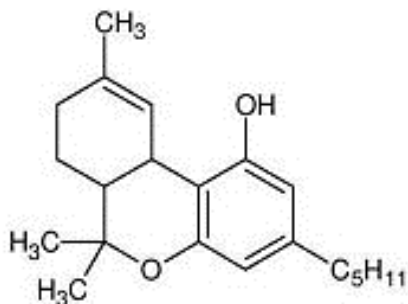
Figura 1. Estrutura base de um canabinoide.

Fonte: MATOS et al., 2017.
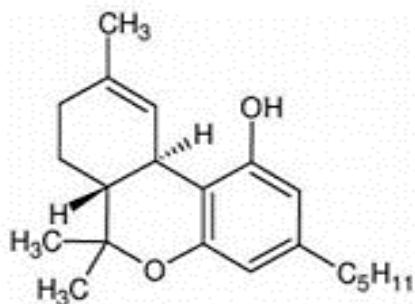
Figura 2. Estrutura química do Δ 9 – tetraidrocanabinol.

Fonte: MATOS et al., 2017.

O Canabidiol (Figura 3), que não possui nenhum efeito psicoativo e compõe até 40% dos extratos da planta, apresenta um vasto espectro de propriedades farmacológicas, e é empregado como neuroestabilizador por ativação dos canais de cálcio e potássio, ansiolítico, antipsicotico, analgésico, imunossupressor, anti-inflamatório, antioxidante, antiespasmódico, entre outros (MATOS et al., 2017).
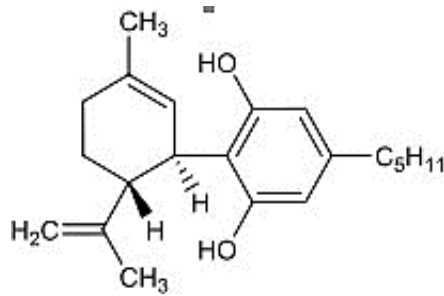
Figura 3. Estrutura química do Canabidiol.

Fonte: MATOS et al., 2017.

Através da biossíntese os canabinoides são sintetizados pela planta in natura na forma de ácidos carboxílicos, são considerados de canabinoides ácidos que é quando a planta ainda não passou pelo processo de descarboxilação, então só após a influência da luz e do calor se encontra os canabinoides na forma ativa. Grande parte do Δ 9 –THC encontrado na planta se apresenta na forma de seu ácido carboxílico (THCA), um exemplo do método de descarboxilação acontece uma parte na planta e outra parte no seu modo de consumo, principalmente na forma de fumo, que ocorre a presença de calor convertendo o THCA em THC. A maioria dos canabinoides vem da degradação do CBGA (BOOTH; BOHLMANN, 2019; MATOS et al., 2017).

Os fitocanabinoides podem funcionar de forma análoga no sistema endocanabinoide (ECS), por exemplo, a combinação de THC e CBD produz um efeito antioxidante ainda mais forte. A ação conjunta dos canabinoides ou a interação de vários compostos além dos canabinoides por exemplo, terpenos e flavonoides, potencializa a ação terapêutica, inibindo efeitos colaterais indesejáveis por efeito da modulação entre eles, se caracteriza como efeito comitiva (Entourage effect). Estudos já comprovaram que o uso do óleo integral além de se utilizar uma menor dose, se mostra muito mais eficaz do que quando se administra apenas uma substância sintetizada e isolada ou até mesmo apenas um fitocanabinoides isolado (RUSSO, 2011).

## 2.3 Sistema endocanabinoide

O sistema endocanabinoide é composto pelos receptores, os agonistas endógenos e o sistema bioquímico relacionado responsável pela sintetização dessas substâncias e finalizar suas ações. Os endocanabinoides são ligantes endógenos produzidos pelo organismo animal que se ligam aos receptores que são, proteínas de membrana sensíveis a atividade de moléculas semelhantes aos fitocanabinoides da Cannabis sativa L. e exercem seus efeitos psicoativos centrais agindo por meio do receptor canabinoide CB1, já seus efeitos periféricos são mediados pelo receptor canabinoide CB2 (DI BLASIO; VIGNALI; GENTILINI, 2012).

Os receptores foram nomeados conforme a sua ordem de descoberta como receptores CB1 e CB2, pela União Internacional de Farmacologia Básica e Clínica (International Union of Basic and Clinical Pharmacology – IUPHAR), os dois receptores são acoplados a proteína G. No sistema nervoso central (SNC) e tecidos periféricos está presente o CB1 que modula a atividade de neurotransmissores e pode influenciar diversas funções orgânicas. O CB2 está presente no sistema imunológico, a sua ativação reduz a liberação de citosinas pró-inflamatórias, mas também se expressa em áreas especificas no SNC, nos neurônios, controlando a ativação de células imunes. Os ligantes endógenos dominantes de CB1 e CB2 são os derivados do ácido araquidônico (SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010).

Os endocanabinoides podem se ligar a outros receptores além de CB1 e CB2, como por exemplo, ao receptor potencial transitório de vaniloide tipo-1 (TRPV1), antigamente chamado de receptor de capsaicina ou receptor de vaniloide (VR1), um canal iônico. No SNC, o TRPV1 se manifesta nos terminais nervosos pós-sinápticos e é possível de ser ativado de forma intracelular pela AEA. Já no sistema nervoso periférico (SNP), o TRPV1 é ativado pelo calor, pH baixo e pela capsaicina, substância da pimenta malagueta. Estudos comprovam a existência de um sítio alostérico no receptor CB1, o que oferece um alvo vantajoso para a intervenção farmacológica (DI BLASIO; VIGNALI; GENTILINI, 2012).

## 2.4 Fisiologia do sistema endocanabinoide

Os receptores canabinoides, os endocanabinoides e as ezimas que catalizam sua biossíntese e degradação fazem parte do sitemana endocanabinoide. Os endocanabinoides são neuromoduladores lipídicos que podem amplificar ou atenuar a ação de outros neurotransmissores, eles são produzidos e liberados por demanda, não sendo armazenado e tendo ação retrograda. A síntese e liberação depende da estimulação do neurônio pós-sináptico (DI BLASIO; VIGNALI; GENTILINI, 2012; FRANCISCHETTI; DE ABREU, 2006).

Ao longo prazo os fitocanabinoides, THC e CBD, expressam propriedades neuroprotetoras e antioxidantes, evitando a degeneração hipocampal ou amigidaliana, participando do bloqueio da excitotoxicidade causada por NMDA (N-metil-D-aspartato) nos casos de traumas acarretados por lesões na cabeça, doenças neurodegenerativas e acidente vascular cerebral (AVC) e em casos de epilepsia mal controlada (MATOS et al., 2017).

O tetraidrocanabidiol e a anandamida (AEA) são dois agonistas parciais do receptor CB1, fazem a indução de uma resposta mais fraca quando comparado com um agonista total. O canabidiol, expressa uma afinidade baixa pelo receptor CB1, funcionando como agonista inverso do receptor CB2, e apresenta a capacitação de auxiliar na sinalização dos endocanabinoides por participação do bloqueio da receptação ou hidrolise enzimática da AEA. Apesar disso o CBD, apresenta uma afinidade baixa pelos receptores CB1 e CB2, mas a capacidade de ampliar a biodisponibilidade da AEA pode estar relacionada com a

sua ação antipsicotica. Ainda falando sobre o canabidiol, ele apresenta caráter agonistico nos receptores serotonérgicos do tipo 5-HT1A, associados na modulação da depressão e da ansiedade, o que confirma suas características ansiolíticas (FRANCISCHETTI; DE ABREU, 2006).
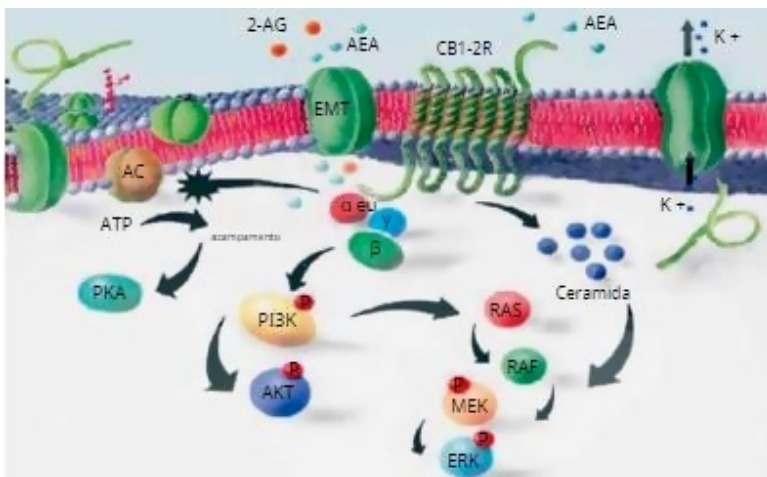
Figura 4. Visão geral das vias bioquímicas mais importantes para a absorção celular e ações biológicas dos canabinoides endógenos.

Fonte: DI BLASIO et al.,2013.

## 2.5 Farmacoterapia da epilepsia utilazando *Cannabis* sativa

As terapias medicamentosas de primeira escolha não apresentam uma eficácia a ponto de favorecer a cura da patologia, mas servem para manter um certo controle na recorrência das crises, e sua maioria apresentam diversos efeitos adversos graves. Quando ocorre uma frequência constante de crises epilépticas, as posibilidades de prejudicar em um nível grave a vida desses pacientes, são grandes, gerando danos cerebrais, principalmente em pacientes pediátricos em fase de desenvolvimento, consequentemente a terapia para o controle de convulsões é de enorme importância, logo quando a patologia não é tratada de forma correta, a repetição de crises será capaz de acontecer em maior quantidade e em menores intervalos de tempo (SANTOS et al., 2019; SILVESTRO et al., 2019).

Farmacologicamente falando, o tratamento de início das crises epilépticas firma-se na eficácia da redução na excitabilidade do tecido neuronal, elevado ao tônus inibitório. Os mecanismos de ação dos medicamentos antiepiléticos que são primordiais e que existem nas farmácias, abrange processos bloqueadores dos canais de sódio que dependem da voltagem, bloqueio dos canais de cálcio, a potencialização da inibição GABAégica que estimula a abertura dos canais de cloreto e o antagonismo dos receptores glutamatérgicos. Dentro do sistema farmacológico associado com os distúrbios convulsivos, existem 2

mecanismos, sinápticos e não-sinápticos. Os sinápticos apresentam a queda de inibição GABAérgica, a ativação de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) para glutamato e a alterações no potencial excitatório pós-sináptico (PEPS). O não-sináptico eleva a concentração de íons potássio extracelular às células piramidais corticais e região CA1 hipocampal, esse processo é capaz de causar a hiperativação neuronal. No entendo quando ocorre o desequilíbrio da doença, pode ocorrer defeitos em genes específicos, seja diretamente ou indiretamente incluídos no processo de regulação, sinalização ou até organização neuronal (MATOS et al., 2017).

Por volta de um terço dos pacientes epilépticos, apresentam resistência ao tratamento farmacológico com os medicamentos de primeira escolha, esses pacientes constituem o grupo de epilepsia refratária ou farmacorresistentes, os diagnósticos mais comuns de apresentarem esse comportamento são nas Síndromes de Doose, Lennox-Gastaut e Dravet. Observa-se que mesmo com desenvolvimetos de novas drogas antiepilépticas necessárias para o progresso e segurança de tratamentos, a porcentagem de pacientes que apresentam o perfil farmacorresistes ainda é elevada. A farmacorresistencia na epilepsia pode causar grandes impactos na qualidade de vida cognitiva e comportamental do paciente. Segundo a *International League Against Epilepsy* (ILAE), corresponde á ‘’falha na tentativa apropriada de escolha de drogas antiepilépticas, monoterapia ou terapia combinada, para atingir o sucesso no controle das crises convulsivas’’. (MATOS et al., 2017).

Um estudo realizado no Estados Unidos em 2013, elaborado por Porter et al., examinou os efeitos da Cannabis spp. com abundantes concentrações em canabidiol para a terapia em crianças com faixa etária de 2 aos 16 anos diagnosticadas com epilepsia refrataria (difícil controle medicamentoso), onde os dados para esse estudo foram coletados e controlados por meio de ferramentas eletrônicas onde se adquiri dados de REDcap (Research Eletronic Capture), que é um aplicativo seguro baseado na web programado para apoiar a captura de dados para estudos de pesquisa, instalado no Stanford Center for Clinical Informatics. Esse questionário incluia 24 perguntas que incluiam, o tipo de convulsão, diagnóstico e fatores clínicos, também os efeitos do canabidiol na frequência de crises e efeitos colaterais relatados pelos responsaveis das crianças. Dentro desse grupo, 13 desses pacientes pediátricos tinham o diagnóstico de síndrome de Dravet, outras 4 crianças apresentavam a síndrome de Doose, e 1 apresentava síndrome de Lennox-Gastaut e epilepsia idiopática de inicio precose. As crianças vivenciaram varios tipos de crises, contendo espasmos focais, tônico-clônicos, mioclônicos e atônicos. Antes dos seus responsaveis escolherem o tratamento com canabidiol , essas crianças já tinham tentado mais ou menos 12 outras drogas antiepilepticas, onde não obteve-se resultado positivo. As concentrações das doses administradas informadas pelos responsaveis diferenciam de menos de 0,5 mg/ kg/dia a 28,6 mg/kg/dia. O THC presente nessas amostras variam sua concenstração de 0 a 0,8 mg/kg/dia. Com exeção de um paciente com idade de 2 anos que teve convulções intrataveis por 16 meses, até iniciar a terapeutica com o canabidiol, as

demais crianças apresentaram resistencia aos seus tratamentos por um periodo de mais de 3 anos antes de realizarem o tratamento com *Cannabis* rica em canabidiol.O tratamento teve duração da admnistração do canabidiol variando de 2 semanas a mais de 1 ano, 84%, dos responsáveis dessas 17 crianças, responderam na pesquisa que, houve uma queda significativa na repetição de crises epilépticas. Dentro desses 84%, 2 pais (11%) afirmaram o fim total das crises convulsivas depois de mais de 4 meses admistrando o canabidiol, 8 pais (42%) contam que ocorreu uma redução maior que 80% na repetição das crises, e 6 pais (32%), confirmam presenciar uma queda de 25 a 60 % das crises. 12 pais deram fim a administração de outros AEDs para seus filhos depois do inicio a farmacoterapia utilizando o canabidiol. Segundo os responsáveis, não ocorreu nenhum efeito adverso grave, porém 37% das crianças manifestaram sonolência, e 16% com fadigas. Já os efeitos adversos durante o uso de AEDs eram de erupções na pele, vômito, irritabilidade, comportamento agressivo e vertigem. Os efeitos positivos do canabidiol, além da diminuição das crises convulsivas, incluiram uma melhora significativa em 74% das crianças ao seu estado de alerta, em 79% houve a melhora do humor, 68% com a melhora no sono e 32% com a diminuição da auto estimulação como, balançar as mãos, bater os pés, fazer sons e movimentos reptitivos e etc (PORTER; JACOBSON, 2013).

Uma pequisa utilizando o mesmo método de pergutas foi efetuada substituindo a *Cannabis* rica em canabidiol por outro medicamento anticonvulsivo, usado na síndrome de Dravet. Isso foi feito para se obter resultados parecidos aos resultados de ensaios clínicos. O fármaco escolhido foi o estiripentol, que apesar de ser aprovado apenas na Europa, os americanos podem adquirir. Foi realatado pelos responsavéis, de que maneira o estiripentol afeta na frequência das crises convulsivas das crianças, e os efeitos adversos causados pelo medicamento. No total foram 22 responsaveis que participaram, e 15 (68%) deles informaram que o farmaco reduziu a frequencia de crises convulsivas. 3 desses pais, declaram que não houve mudança alguma e 4 pais informam o aumento elevado na frequência das convulsões. Os efeitos adversos negativos comuns causados pelo estiripentol informados pelos pais foram, insônia em 18%, perda de peso em 27%, diminuição do apetite em 23% e o aumento de autoetimulação em 14% das crianças (PORTER; JACOBSON, 2013).

O uso da *Cannabis* sativa foi proposto como uma terapia alternativa potencial para a epilepsia refrataria, na qual refere-se a 30% dos casos de epilepsia. Essa terapia foi uma escolha para pacientes adultos e crianças que não obtiveram respostas positivas aos medicamentos de primeira escolha. Em 2019 foi realizado um levantamento de dados elaborado por Silvestro et al., onde apresenta a interpretação de estudos registrados de testes completos com o foco da terapêutica com o canabidiol (CBD) como uma complementação aos medicamentos antiepiléticos (AEDs) de primeira escolha e também a avaliação da eficácia e segurança do canabidiol (CBD), principalmente em bebês, crianças e adolescentes epiléticos. Os ensaios citados nessa revisão foram aprovados pelos comitês

de ética (SILVESTRO et al., 2019).

Grande parte desses ensaios clínicos foram realizados em pacientes de 5 meses a 17 anos diagnosticados com epilepsia de causa genética incluindo Síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), Dravet síndrome (DS) e Síndrome de West, que são resistentes às terapias com antiepiléticos de primeira escolha. Dentro dos estudos concluídos, os mesmos coletaram dados a respeito da administração de canabidiol a curto prazo entre 10 dias até 3 meses (SILVESTRO et al., 2019).

O primeiro ensaio clínico revisado de fase 1 e 2, teve o envolvimento de 61 crianças com idades de 1 a 17 anos diagnosticadas com epilepsias resistentes aos medicamentos convencionais, e foi realizada a avaliação da eficácia e segurança de uma solução oral de canabidiol por 10 dias consecutivos em 3 dosagens variando suas concentrações com, 10, 20 e 40 mg/kg por dia. No inicio dos ensaios, foram coletadas amostras de sangue que serviram para a avaliação da concentração plasmática de canabidiol e seu metabólito (7- hidroxicanabidiol, 7-OH-CBD), no 1º dia e no 10º depois do tratamento em diferentes espaços de tempo como, 1,2,4,8,12,24,48 e 72 horas e as concentrações de canabidiol tanto no 1° quando no 10º dia são o dobro das concentrações do seu metabólito. No dia 1, as concentrações plasmáticas de canabidiol e seu metabólico elevaram de modo que depende da concentração da dose, já no dia 10 esses níveis diminuiram. No final do tratamento foi observado uma melhora das crises em todas as dosagens, e tambem uma melhora, de modo dependente da dose, da mesma forma foi observada nas crises convulsivas diárias. Os efeitos adversos sérios, como erupção cutânea, tromboflebite e apneia, foram notados em 5% dos pacientes que receberam a solução oral de canabidiol em dose média e 9,5% dos quais receberam uma dose alta. A ocorrência de efeitos adversos não graves, como distúrbios gastrointestinais, anemia, e sonolência, foram notados em 65% dos pacientes que administraram baixas doses da solução oral de canabidiol, em 45% dos quais foram tratados com doses médias e em 80,95% dos quais receberam doses altas. O resultado final deste ensaio clínico comprovou que o canabidiol pode ser considerado como seguro e aceitável mesmo em doses elevadas (SILVESTRO et al., 2019).

Um ensaio clínico aberto de fase 3 foi realizado com os pacientes que terminaram os ensaios anteriores, e foco inicial foi a avaliação da segurança do canabidiol como uma terapia adjuvante para os pacientes que apresentam os distúrbios convulsivos, porém são resistentes as respostas das medicações de primeira escolha.  As crianças foram divididas em três grupos por faixa etária, sendo o primeiro grupo de 1 a < 2 anos, o segundo de 2 a < 12 anos e o terceiro de 12 a < 17 anos. Todos os pacientes mantiveram o tratamento com o canabidiol na mesma dose utilizada nos ensaios de 10, 20, e 40 mg/kg por dia e 20mg/kg por dia ao longo de 11 meses. Os pacientes que continuaram o tratamento com os efeitos adversos não graves, não tiveram seu tratamento interrompido, e foram concedidos ajustes de doses quando necessário com critérios relacionados a segurança ou alterações no controle das crises epilépticas. Foram 77,78% dos lactantes, 38,46% das crianças e 0%

dos adolescentes, aqueles que apresentaram efeitos adversos graves como, alterações no estado mental, estado epiléptico e convulsões. A ausência de efeitos adversos graves como, anemia, constipação, vomito, diarreia, infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, otite média e gripe, aconteceu em 88,89% dos lactantes, 91,23% das crianças e 88,24% dos adolescentes. Os resultados obtidos apontam que a administração da solução oral de canabidiol não é segura para os bebês, mas em relação as crianças e adolescentes a tolerância foi maior (SILVESTRO et al., 2019).

Foram realizados ensaios clínicos utilizando o canabidiol puro e também como adjuvante dos medicamentos antiepilépticos de primeira escolha na farmacoterapia para epilepsia onde destaca a eficiência e a segurança do CBD em formas diferentes de epilepsia e esses dados foram obtidos de estudos autorizados por comitês de éticas locais. O ensaio clínico escolhido foi, um estudo de acesso expandido que é um programa de disponibilização de uma nova medicação, Epiodiolex ainda sem registro na ANVISA ou não disponível na comercialização no pais e para que esse estudo clinico seja realizado é necessário estar em fase 3, em desenvolvimento ou concluído. No primeiro caso, os pacientes envolvidos foram 5 bebês de 1 a 45 meses, diagnosticados com Síndrome de Sturge-Weber que faziam o uso dos medicamentos, Ácido valpróico, Levetiracetam, Felbamato, Clobazam, Rufamida, Perampanel, Clorazepanel, Oxcarbazepina, Lacosamida e Topiramato. Foram administradas doses de 2-25 mg/kg por dia de canabidiol (Epidiolex), a dose máxima de 25mg/kg por dia, teve a tolerancia por apenas 2 pacientes, nos outros 3 pacientes a dose máxima tolerada foi de 20mg/kg por dia. Houveram 3 desistências durante o estudo, duas por conta de ausência de eficácia, uma com 38 semanas e outra 9 semanas, já a terceira desistência aconteceu por motivos de aumentos temporários de crises convulsivas no tempo de ajuste da dose, mas em seguida houve sua reinscrição ao estudo. Os 3 pacientes que seguiram na fase de extensão do estudo, permaneceram a administração do CBD (Epidiolex), por mais 1 ano. No minimo um efeito adverso referênte ao CBD foram apresentados pelos pacientes como, o aumento temporário de crises convulsivas, problemas comportamentais,fadiga e o aumento de aspartato aminotransferase (AST). Todos os sintomas adversos não graves transitórios foram anulados naturalmente depois de modificações nas doses do medicamente anticonvulsivo ou do CBD adjuvante. Notou-se eficácia, foram acima de 50% de redução nas crises convulsivas observadas na 14° semana nos 3 pacientes com envolvimento cerebral bilateral e houve melhoria na qualidade de vida em todos os pacientes. Os resultados evidenciam que o canabidiol aparenta ser bem tolerado como terapia adjuvante para o controle de crises convulsivas em pacientes com Síndrome de Sturge-Weber (SILVESTRO et al., 2019).

## 3 I METODOLOGIA

Para a realização dessa revisão de literatura do tipo narrativa integrativa, teve-

se como base o seguinte questionamento: a farmacoterapia da epilepsia com o uso de fitocanabinoides é eficaz e segura?

As seguintes bases de dados foram consultadas para a seleção de artigos utilizados neste trabalho: PubMed e Scielo. Essa seleção aconteceu entre os meses de fevereiro e março de 2021. Utilizou-se as palavras-chaves ‘‘*Cannabis sativa*’’, ‘‘ sistema endocanabinoide’’, ‘‘ epilepsia’’, ‘‘ THC’’, ‘‘ CBD’’, ‘‘ canabinoides’’, ‘‘ fitocanabinoides’’, ‘‘ convulsões’’ e ‘‘ distúrbios neurológicos’’.

Os critérios de inclusão determinados para a pesquisa de artigos nos bamcos de dados citados anteriormente foram: Apenas artigos completos revisados foram incluídos na revisão. Nenhuma data ou limitação de idioma foi usada na pesquisa. Entre os artigos selecionados, a seleção foi feita com base na qualidade e relevância do estudo.

A principío foram selecionados 22 artigos, logo após a leitura dos titulos e resumos mesmos, foram descartados 8 artigos que não se condiziam com o objetivo proposto. No fim foram incorporados 14 no presente estudo, 4 publicados em português e 10 em inglês, conforme mostra a figura 5.
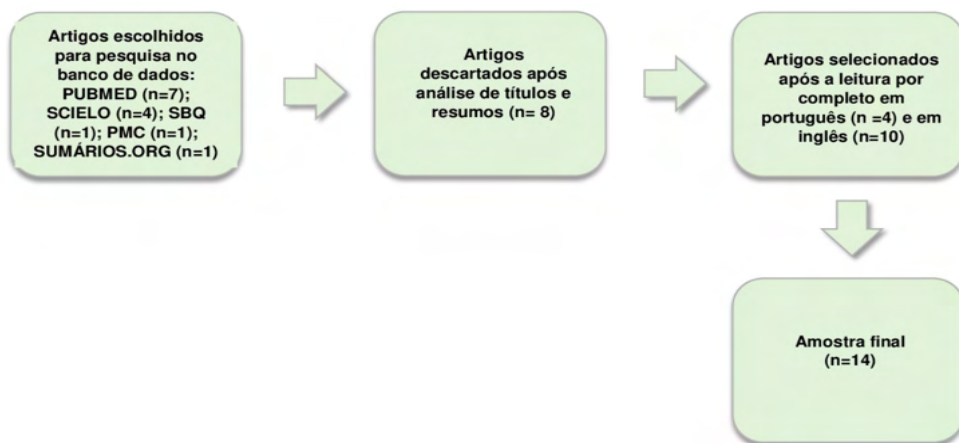
Figura 5: Método de seleção dos artigos incluídos nessa revisão.

Fonte: Elaborado pelo autor.

## 4 I RESULTADOS

Pelo menos um terço dos pacientes epilépticos fazem parte do grupo de farmacorresistentes no qual apresentam algum tipo de epilepsia refrataria, onde se encontra dificuldade de terem resultados positivos com os medicamentos de primeira escolha (MATOS et al., 2017).

Os estudos selecionados focam em avaliar a segurança e a eficácia da farmacoterapia da epilepsia utilizando a administração de canabidiol puro ou como adjuvante de

medicamentos anticonvulsivos em pacientes com algum tipo de epilepsia refrátaria. A tabela 1, 2 e 3 traz um resumo dos artigos selecionados (PORTER; JACOBSON, 2013; SILVESTRO et al., 2019).

A tabela 1 informa o tipo de estudo, faixa etária dos pacientes envolvidos, diagnósticos de epilepsia, concentrações de CBD e THC (em apenas um estudo), administradas, o tempo do tratamento, efeitos adversos e resultados finais (PORTER; JACOBSON, 2013).

Na tabela 2 foram feitas avaliações diante de ensaios clinicos para observar a eficácia de uma uma solução oral de canabidiol em 3 dosagens diferentes (SILVESTRO et al., 2019).

Já na tabela 3 avaliou-se ensaios clinicos realizados para utilização do CBD como adjuvante de medicamentos antieplépticos de primeira escolha no tratamento da epilepsia (SILVESTRO et al., 2019).

| Autor e ano | País | Faixa etária do paciente | Tipo de estudo | Quantidade de pacientes com tal diagnóstico | Diagnóstico de epilepsia | CBD (mg/kg/dia) | THC (mg/kg/dia) | Tempo de tratamento | Efeitos adversos | Resultados |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PORTER et al. 2013 | Estados Unidos | 2 anos – 16 anos | Coletada de dados através do REDcap com questionários . | 13<br>4<br>1 | Síndrome de Dravet<br>Síndrome de Doose<br>Síndrome de Lennox-Gastaut | < 0,5 a 28,6 | 0 a 0,8 | 2 semanas a mais de 1 ano | Nenhum efeito adverso grave ocorreu. 37% manifestaram sonolência e 16% com fadigas. | Além da diminuição das crises convulsivas, incluíram uma melhora significativa em 74% das crianças ao seu estado de alerta, em 79% houve a melhora do humor, 68% com a melhora no sono e 32% com a diminuição da auto estimulação. |
| SILVESTRO et al. 2019 | Itália | 5 meses –17 anos | Levantamento de dados de alguns ensaios clínicos aprovados pelos comitês de ética locais. | - | Síndrome de Lennox-Gastaut<br>Síndrome de Dravet<br>Síndrome de West | - | - | 10 dia a 3 meses | - | - |

Tabela 1.

Fonte: Elaborada pelo autor.

| Autor e ano | Ensaio clinico | Avaliação | Diagnóstico de epilepsia | Quantida de de paciente | Faixa etária | CBD (mg/kg/dia) | Dias de administração | Resultados durante o tratamento | Efeitos adversos | Final do tratamento |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SILVESTRO et al. 2019 | Fase 1 e 2 | Avaliações da eficácia e segurança de uma solução oral de canabidiol em 3 dosagens diferentes. Avaliando a concentração plasmática de CBD e seu metabólito (7-hidroxicanabidiol, 7-OH-CBD) em amostras de sangue coletadas. | Diagnósticos de epilepsias resistentes aos medicamentos (Epilepsia refratária) | 61 | 1 ano – 17 anos | 10, 20, 40 | 10 dias consecutivos. Administração feita em diferentes espaços de tempo como 1,2,4,8,12,24,48 e 72 horas. | Dia 1: as concentrações plasmáticas de CBD e seu metabólito elevam de modo dependente da dose. Dia 10: Os níveis diminuem. *Tanto no 1° quando no 10º dia são o dobro das concentrações do seu metabólito. | 5% dos pacientes que receberam a solução oral de CBD em dose média e 9,5% dose alta: Apresentaram efeitos adversos sérios, como erupção cutânea, tromboflebite e apneia. A ocorrência de efeitos adversos não graves, como: distúrbios gastrointestinais, anemia, e sonolência, ocorreu em 65% dos pacientes que receberam baixas doses da solução oral de CBD e em 80,95% daqueles que receberam doses altas. | Foi observado uma melhora da patologia em todas as dosagens, e uma melhora, de modo dependente da dose, da mesma forma foi observada nas crises convulsivas diárias. O resultado final deste ensaio clínico comprovou que o CBD pode ser considerado como seguro e aceitável mesmo em concentrações elevadas. |
| SILVESTRO et al. 2019 | Fase 3 Aberto | As crianças foram divididas em 3 grupos por faixa etária. O foco inicial do ensaio foi avaliar a segurança do CBD como uma terapia adjuvante para pacientes que apresentam crises epiléptica, que manifestam resistência as medicações de primeira escolha. | Pacientes que finalizaram os ensaios anteriores. | - | 1° grupo: bebês de 1 - < 2 anos 2° grupo: crianças de 2 - < 12 anos 3° grupo: Adolescentes de 12 - < 17 anos | Todos os pacientes mantiveram o tratamento com o CBD na mesma dose utilizada nos ensaios de 10, 20, e 40 e 20 ao longo de 11 meses. | - | - | Pacientes que manifestaram efeitos adversos não graves: Houve ajuste de doses quando necessário com critérios relacionados a segurança ou alterações no controle das crises epilépticas. Pacientes que manifestaram efeitos adversos graves como, alterações no estado mental, estado epiléptico e convulsões: 77,78% dos lactantes e 38,46% das crianças. Efeitos adversos graves como, anemia, constipação, vomito, diarreia, infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, otite média e gripe, foram ausentes em: 88,89% dos lactantes, 91,23% das crianças e 88,24% dos adolescentes. | Os resultados obtidos mostraram que a administração da solução oral de CBD não é segura para os bebês, mas em relação as crianças e adolescentes a tolerância foi maior |

Tabela 2.

Fonte: Elaborada pelo autor.

| Autor e ano | Ensaio clinico | Avaliação | Diagnóstico de epilepsia | Quantidade de pacientes | Faixa etária | Medicações de primeira escolha utilizadas | CBD (mg/kg/dia) | Tempo de tratamento | Efeitos adversos | Resultados |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SILVESTRO et al. 2019 | Estudo de acesso expandido | Avaliação da eficiência e segurança de uma solução de CBD (Epidiolex), utilizada com adjuvante dos medicamentos antiepilépticos de primeira escolha na farmacoterapia para formas diferentes de epilepsia. | Síndrome e Sturge-Weber | 5 | 1 – 45 meses | Ácido valpróico, Levetiracetam, Felbamato, Clobazam, Rufamida, Perampanel, Clorazepanel, Oxcarbazepina, Lacosamida e Topiramato. | 2 – 25 A dose máxima de 25, teve a tolerância por apenas 2 pacientes, nos outros 3 pacientes a dose máxima tolerada foi de 20. | Os 3 pacientes que seguiram na fase de extensão do estudo, permaneceram a administração do CBD (Epidiolex), por mais 1 ano. | No mínimo um efeito adverso referente ao CBD foram apresentados pelos pacientes como, o aumento temporário de crises convulsivas, problemas comportamentais, fadiga e o aumento de aspartato aminotransferase (AST). | Houveram 3 desistências durante o estudo, duas por conta de ausência de eficácia, uma com 38 semanas e outra 9 semanas, já a terceira desistência aconteceu por motivos de aumentos temporários de crises convulsivas no tempo de ajuste da dose, mas em seguida houve sua reinscrição ao estudo. Notou-se eficácia, onde 50% de redução das crises convulsivas na 14° semana nos 3 pacientes com envolvimento cerebral bilateral e melhoria na qualidade de vida de todos os pacientes. |
| | | | | | | | | | Todos os sintomas adversos não graves transitórios foram anulados naturalmente depois de modificações nas doses do medicamente anticonvulsivo ou do CBD adjuvante. | Os resultados evidenciam que o CBD aparenta ser bem tolerado como terapia adjuvante para o controle de crises convulsivas em pacientes com Síndrome de Sturge-Weber. |

Tabela 3.

Fonte: Elaborada pelo autor.

## 5 I DISCUSSÃO

A epilepsia quando apresenta uma frequencia contínua de crises convulsivas, as chances de afetar gravemente a vida de um paciente são elevadas, resultando em danos cerebrais, ocorrendo com maior facilidade em pacientes pediatrícos em fase de desenvolvimento (MATOS et al.,2017).

A terapeutica alternativa que se refere na administração de CBD que apresenta um vasto potencial terapêutico em nível do SNC, confirmando uma enorme importância na terapia de vários distúrbios neurológicos com o seu efeito anticonvulsivo,mostra uma capacidade de redução significativa diante as crises epilépticas de pacientes que são farmacorresistentes aos tratamentos de primeira escolha, evitando também que ocorra danos cerebrais e efeitos retrógados em crianças e adolescentes em desenvolvimento (PORTER et al.,2013 e SILVESTRO et al., 2019).

Conforme demonstrado da tabela 1, estudos conduzidos por Porter et al. (2013), utilizaram questionários eletronicos para a obtenção de dados, que apresentam a

terapeutica da epilepsia com CBD, em crianças de 2 a 16 anos, diagnosticadas com algum tipo de epilepsia refrataria, sendo as síndromes de Dravet, Doose e Lennox-Gastaut. Foram administradas doses menores que 0,5 a 28,6 mg/kg por dia de CBD e nessas amostras aviam uma concentração de 0 a 0,8 mg/kg por dia de THC, foi apresentado resultados positivos com a diminuição de crises epilepticas e a sua segurança, sem causar nenhum efeito adverso grave. Com isso observamos a eficacia e a segurança do tratamento a base de canabinoides da *Cannabis* sativa (PORTER; JACOBSON, 2013).

Os resultados de Silvestro et al. (2019) demonstrados na tabela 2, envolveram ensaios clinicos aprovados pelo comites de ética locais. Os pacientes que apresentavam as síndomes como Lennox-Gaustaut, Dravet e West foram submeditos a baixas, médias e altas doses de CBD, mg/kg por dia por tempos logos de tratamento. A melhora das crises convulsivas em todas as dosagens adiministradas, foi bem sucedida, mostrando assim a segurança do CBD quando administrado em doses elevadas. Os efeitos adversos sérios ocorreram em pacientes que receberam uma alta ou média do fármaco, os pacientes lactantes são os principais a apresentarem esse comportamento, os efeitos adversos não graves foram apresentados por aqueles que receberam doses baixas de CBD e também os que receberam dosagens elevadas, esse acontecimento irá diferenciar conforme a idade e síndrome que o paciente apresenta. A administração da solução oral de CBD não é segura para lactantes pois favorece os efeitos adversos graves de se manisfestarem causando uma melhora no quadro clínico do paciente, a tolerancia e segurança para crianças e adolecentes é bem maior em relação a dosagens altas ou não (SILVESTRO et al., 2019).

O uso de uma solução de CBD (Epidiolex) como um adjuvante para medicamentos de primeira escolha mostrou eficacia para o controle de crises convulsivas em pacientes diagnosticados com síndrome de Sturge-Weber. A dose máxima de 25 mg/kg por dia teve toleranvia em apenas 2 pacientes e nos outros 3 a dose maxima foi de 20 kg/mg por dia, que apresentaram no minimo um efeito adverso grave. Houve falta de eficacia em 3 pacientes, que mostraram piora no quadro clínico. A admistração de doses devem iniciar em uma baixa concentração e ir aumentando aos poucos para evitar a ocorrencia de piora dos pacientes (SILVESTRO et al., 2019).

## 6 I CONCLUSÃO

A busca por terapias alternativas com o uso de fitocanabinóides, principalmente o canabidiol pode ser útil no desenvolvimeto de novos medicamentos que evitem a farmacorresistencia em pacientes epilepticos, pois como demostrado nessa revisão o canabidiol apresenta uma boa segurança e eficacia comprovada para o fim ou a diminuição de crises convulsivas. Porém altas concentrações testadas diretamente, dependendo da idade e diagnóstico do paciente irá agravar a situação, no entanto o canabidiol deve ser usado com cuidado em crianças e adolescentes, pois ainda estão em desenvolvimento

cognitivo. Dessa forma estudos que tenha uma aplicabilidade de menores doses ou doses corretas para a faixa etária com CBD podem ser boas alternativas superando a limitação das terapias com farmacos de primeira escolha.

## REFERÊNCIAS


BOOTH, Judith K.; BOHLMANN, Jörg. Terpenes in Cannabis sativa – From plant genome to humans. **Plant Science**, *[S. l.]*, v. 284, n. April, p. 67–72, 2019. DOI: 10.1016/j.plantsci.2019.03.022. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2019.03.022.

CJ, Fowler; S, Holt; O, Nilsson; KO, Jonsson; G, Tiger; SO, Jacobsson. The endocannabinoid signaling system: pharmacological and therapeutic aspects. **Pharmacology, biochemistry, and behavior**, *[S. l.]*, v. 81, n. 2, p. 248–262, 2005. DOI: 10.1016/J.PBB.2005.01.023. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15935456/. Acesso em: 5 sep. 2021.

COSTA, Álika Rocha Da; CORRÊA, Polianne de Cássia; PARTATA, Anette Kelsei. Epilepsia e os fármacos mais utilizados no seu tratamento. **Revista Científica do ITPAC**, *[S. l.]*, v. 5, n. 3, p. 1–6, 2012. Disponível em: https://assets.unitpac.com.br/arquivos/Revista/53/4.pdf.

DI BLASIO, Anna Maria; VIGNALI, Michele; GENTILINI, Davide. The endocannabinoid pathway and the female reproductive organs. **Journal of Molecular Endocrinology**, *[S. l.]*, v. 50, n. 1, 2012. DOI: 10.1530/JME-12-0182.

FONSECA, B. M.; FONSECA, B. M.; COSTA, M. A.; ALMADA, M.; SOARES, A.; CORREIA-DA-SILVA, G.; TEIXEIRA, Natércia A. O Sistema Endocanabinóide – uma perspetiva terapêutica. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, *[S. l.]*, v. 2, n. 2, p. 37–44, 2013. Disponível em: https://www.actafarmaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/5. Acesso em: 5 sep. 2021.

FRANCISCHETTI, Emilio Antonio; DE ABREU, Virginia Genelhu. O sistema endocanabinóide: Nova perspectiva no controle de fatores de risco cardiometabólico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, *[S. l.]*, v. 87, n. 4, p. 548–558, 2006. DOI: 10.1590/s0066-782x2006001700023.

HONÓRIO, Káthia Maria; ARROIO, Agnaldo; DA SILVA, Albérico Borges Ferreira. Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa. **Quimica Nova**, *[S. l.]*, v. 29, n. 2, p. 318–325, 2006. DOI: 10.1590/S0100-40422006000200024.

MATOS, Rafaella L. A.; SPINOLA, Luciene Angélica; BARBOZA, Larissa L.; GARCIA, Danielle R.; FRANÇA, Tanos C. C.; AFFONSOA, Raphael S. The cannabidiol use in the treatment of epilepsy. **Revista Virtual de Quimica**, *[S. l.]*, v. 9, n. 2, p. 786–814, 2017. DOI: 10.21577/1984-6835.20170049.

PORTER, Brenda E.; JACOBSON, Catherine. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. **Epilepsy and Behavior**, *[S. l.]*, v. 29, n. 3, p. 574–577, 2013. DOI: 10.1016/j.yebeh.2013.08.037.

RUSSO, Ethan B. Taming THC: Potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. **British Journal of Pharmacology**, *[S. l.]*, v. 163, n. 7, p. 1344–1364, 2011. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x.

SAITO, Viviane M.; WOTJAK, Carsten T.; MOREIRA, Fabrício A. Exploração farmacológica do sistema endocanablnolde: Novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão? **Revista Brasileira de Psiquiatria**, *[S. l.]*, v. 32, n. SUPPL. 1, p. 7–14, 2010. DOI: 10.1590/s1516-44462010000500004.

SANTOS, Arnóbio Barros; SCHERF, Roberta; DE, Rafael; MENDES, Carvalho. Eficácia do canabidiol no tratamento de convulsões e doenças do sistema nervoso central: revisão sistemática Efficacy of cannabidiol in the treatment of convulsions and diseases of the central nervous system: systematic review. **Acta Brasiliensis**, *[S. l.]*, v. 3, n. 1, p. 30–34, 2019. DOI: 10.22571/10.22571/2526-4338131. Disponível em: http://revistas.ufcg.edu.br/ActaBra.

SENN, Lara; CANNAZZA, Giuseppe; BIAGINI, Giuseppe. Receptors and channels possibly mediating the effects of phytocannabinoids on seizures and epilepsy. **Pharmaceuticals**, *[S. l.]*, v. 13, n. 8, p. 1–22, 2020. DOI: 10.3390/ph13080174.

SILVESTRO, Serena; MAMMANA, Santa; CAVALLI, Eugenio; BRAMANTI, Placido; MAZZON, Emanuela. Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: Efficacy and security in clinical trials. **Molecules**, *[S. l.]*, v. 24, n. 8, 2019. DOI: 10.3390/molecules24081459.

# CAPÍTULO 7

# INTRODUÇÃO E PLANEJAMENTO DO PROFISSIONAL FARMACÊUTICO NO COMBATE A PANDEMIA DO NOVO CORONAVIRUS

*Data de aceite: 26/10/2021*
*Data de submissão: 06/08/2021*

**Letícia Félix da Silva Borges**
UNIFESO, Discente Curso de Farmácia
Teresópolis- Rio de Janeiro
http://lattes.cnpq.br/6965399958894510

**Valéria Gonçalves Beherendt**
UNIFESO, Discente Curso de Farmácia
Teresópolis- Rio de Janeiro
http://lattes.cnpq.br/5730589857514605

**Ana Cristina Leme Dutra**
UNIFESO, Docente do Centro de Ciências da Saúde
Teresópolis- Rio de Janeiro
http://lattes.cnpq.br/6152550076456033

**Isabel Cristina Vieira**
UNIFESO, Docente do Centro de Ciências da Saúde
Teresópolis- Rio de Janeiro
http://lattes.cnpq.br/2933965185431441

**RESUMO:** Em meio ao cenário de calamidade instalado no Sistema de Saúde, em decorrência da pandemia pelo novo Coronavirus (COVID-19). O papel do farmacêutico no uso racional de medicamentos, principalmente, durante esse período de escassez de muitos fármacos e itens nas farmácias, foi bastante lembrado. Além disso, os farmacêuticos são os profissionais responsáveis por adotar práticas de dispensação seguras desses produtos, otimizando a farmacoterapia, garantindo a segurança, a saúde, a qualidade de vida e a efetividade no tratamento dos pacientes.
**PALAVRAS-CHAVE:** Farmacêutico; COVID-19.

## INTRODUCTION AND PLANNING OF THE PROFESSIONAL PHARMACIST TO FIGHT THE NEW CORONAVIRUS PANDEMIC

**ABSTRACT:** Amidst the scenario of calamity installed in the Health System, as a result of the pandemic caused by the new Coronavirus (COVID-19). The role of the pharmacist in the rational use of medicines, especially during this period of scarcity of many drugs and items in pharmacies, was well remembered. In addition, pharmacists are the professionals responsible for adopting safe dispensing practices for these products, optimizing pharmacotherapy, ensuring safety, health, quality of life and effectiveness in the treatment of patients.
**KEYWORDS:** Pharmacist; COVID-19.

## 1 I INTRODUÇÃO

O novo Coronavirus (2019-nCoV) é um vírus identificado como a causa de um surto de doença respiratória detectado pela primeira vez em Wuhan, China. Desde 2005, o Sistema Único de Saúde (SUS) está aprimorando suas capacidades de responder às emergências por síndromes respiratórias, dispondo de planos, protocolos, procedimentos e guias para identificação, monitoramento e resposta às emergências em saúde pública. (PROTOCOLO

DE MANEJO CLÍNICO PARA O NOVO CORONAVÍRUS (2019-nCoV) - MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Em meio a um cenário de calamidade instalado no sistema de saúde, em decorrência da pandemia ocasionada pelo novo Coronavirus (COVID-19), os farmacêuticos fazem parte de um dos principais grupos que atuam na linha de frente no combate ao vírus. Sendo assim, o trabalho desses profissionais tem ganhado repercussão nos meios de comunicação. Em diversos veículos, o protagonismo do farmacêutico tem sido retratado, no âmbito da prestação de serviço à sociedade, devido às ações de enfrentamento à doença. O papel do farmacêutico no uso racional de medicamentos, principalmente, durante esse período de escassez de muitos fármacos e itens nas farmácias, foi bastante lembrado. Além disso, os farmacêuticos são os profissionais responsáveis por adotar práticas de dispensação seguras desses produtos, otimizando a farmacoterapia, a fim de garantir a segurança, a saúde, a qualidade de vida e a efetividade no tratamento dos pacientes. (INSTITUTO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E QUALIDADE, ICTQ, 2020).

O espectro clínico da infecção por Coronavirus é muito amplo, podendo variar de um simples resfriado até uma pneumonia severa. No entanto, neste novo Coronavirus não está estabelecido o espectro, necessitando de mais investigações e tempo para caracterização da doença. Segundo os dados mais atuais, os sinais e sintomas clínicos referidos são principalmente respiratórios. O paciente pode apresentar febre, tosse seca e dificuldade para respirar. (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, MINISTÉRIO DA SAÚDE).

O intuito desse trabalho é destacar a importância dos farmacêuticos e a Assistência Farmacêutica no combate da pandemia do COVID-19. Os mesmos estão na linha de frente do atendimento à população tanto na farmácia comunitária como nos demais estabelecimentos de saúde, sendo o profissional mais acessível à população e por isso os pacientes estão recorrendo as farmácias comunitárias para fazer os testes rápidos e buscando por medicamentos.

## 2 | DISCUSSÃO

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) permitiu que as farmácias realizem testes rápidos para o diagnóstico do COVID-19. A medida foi aprovada pela diretoria colegiada do órgão, em caráter temporário e excepcional, enquanto perdurar o estado de calamidade ocasionado pela pandemia do novo Coronavirus. Na decisão, o diretor-presidente do órgão, Antônio Barra Torres, que foi o relator da proposta, enfatizou que a realização dos testes em farmácias é importante para aumentar o acesso da população ao diagnóstico do COVID-19. (INSTITUTO DE CIÊNCIA TECNOLOGIA E QUALIDADE-IQTC, 2020).

Assim, pacientes potencialmente infectados poderão procurar atendimento em farmácias públicas e privadas (NHS). Frente à pandemia, a atuação desta força de trabalho

deve ter suas ações organizadas de forma a colaborar com o restante do sistema de saúde, reduzindo a sobrecarga das unidades de urgência e emergência, bem como o risco de contaminação daqueles que as procuram. Em tempos de pandemia, os farmacêuticos são o principal grupo de risco de contato e contágio pelo Coronavirus. Dentre todos os profissionais de saúde, incluindo enfermeiros e médicos, são os farmacêuticos, os mais expostos nas mais de 80 mil farmácias e drogarias distribuídas e todo o país. (INSTITUTO DE CIÊNCIA TECNOLOGIA E QUALIDADE-IQTC, 2020).

## 2.1 O papel do farmacêutico no combate ao COVID-19

Ser profissional de saúde significa, antes de tudo, ter vocação e missão especiais. A crise sanitária que impõe o novo Coronavirus nos incita a reafirmar essa premissa, profissional de saúde é um bem público. E ser farmacêutico não é diferente, pois, na atual pandemia em que nos encontrar desde meados desde dezembro de 2019 os farmacêuticos desempenham um papel fundamental em toda etapa logística e clínica dos medicamentos e produtos para a saúde. Torna-se um importante elo de ligação da equipe multidisciplinar na avaliação da literatura sobre tratamento farmacológico para a COVID-19 e podem auxiliar junto à Comissão de Farmácia e Terapêutica na tomada de decisões referente a futuros tratamentos que venham a se tornar disponíveis, auxiliando também na elaboração de protocolos para pacientes hospitalizados. (CRFRS, 2020).

Boa parte da população entrou em isolamento social e quarentena, cuidados determinados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e Ministério da Saúde (MS) afim de reduzir os riscos de contágio e diminuir a curva de pico da doença, uma vez que a mesma chega a ser letal em casos isolados. A estimativa é que sejam construídos hospitais de campanha, disponibilização de mais leitos de UTI e principalmente mais profissionais para lutar na linha de frente contra o COVID-19 e o farmacêutico se encaixa nesse embate, com o aumento da carga horária e o salário por muitas vezes baixo, esse profissional vem enfrentando uma limitante jornada de trabalho, seja no setor público ou privado. O desgaste desses profissionais, juntamente com o estresse, acidentes de trabalho e até mesmo a possível contaminação com o vírus acabam por assumir dimensões insustentáveis.

A pandemia da COVID-19 veio mostrar a fragilidade no atendimento primário à população. A farmácia é um estabelecimento de saúde, e é o primeiro lugar onde muitas pessoas vão buscar assistência, na ânsia de sanar seus problemas de saúde, mostrando que elas têm pouco, ou quase nenhum, acesso a médicos.

O farmacêutico como responsável técnico deve assumir o seu papel e o artigo 2º da Resolução 585 do CFF, que diz:

> *Art. 2º - As atribuições clínicas do farmacêutico visam à promoção, proteção e recuperação da saúde, além da prevenção de doenças e de outros problemas de saúde. Parágrafo único - As atribuições clínicas do farmacêutico visam proporcionar cuidado ao paciente, família e comunidade, de forma a promover o uso racional de medicamentos e otimizar a farmacoterapia, com o propósito de*

*alcançar resultados definidos que melhorem a qualidade de vida do paciente.* (INSTITUTO DE CIÊNCIA TECNOLOGIA E QUALIDADE-IQTC, 2020).

## 3 I CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que o farmacêutico tem se programado e tentado se manter firme na linha de frente contra o Coronavirus, a sua participação é tão importante quanto a dos demais profissionais de saúde, foi preciso criar e colocar em prática as estratégias necessárias para combater o atual vírus e tentar preservar a saúde da população, a busca por medicamentos fez com que o profissional farmacêutico planejasse melhor o atendimento ao público e que pudesse de alguma forma oferecer seu trabalho sem prejudicar a saúde dos pacientes, o farmacêutico também está na linha de frente pesquisando e testando algumas das vacinas que pode ser usada contra o Coronavirus. Portanto, a importância do profissional farmacêutico fez e faz toda diferença nessa situação em que estamos vivendo.

## REFERÊNCIAS


CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Coronavirus: Atuação do farmacêutico frente a pandemia da doença causada pelo Coronavirus.** DATA DA PUBLICAÇÃO: 17/03/2020 versão 1 Disponível em: https://cff.org.br/pagina.php?id=837&menu=3&titulo=Coronav%C3%ADrus. Acesso em: 21 de maio de 2020.

CONSELHO FEDERAL DE FÁRMACIA. **Farmacêuticos estão na linha de frente no combate ao COVID-19**. Data da publicação: 29/05/2020. Disponível em: http://www.cff.org.br/noticia.php?id=5794. Acesso em: 29 de maio de 2020.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Anvisa libera testes rápidos da COVID-19 em farmácias.** In: Comunicação CFF. Data da publicação: 28/04/2020. Disponível em: http://covid19.cff.org.br/anvisa-libera-testes-rapidos-da-covid-19-em-farmacias/. Acesso em: 17 de junho de 2020.

LIMA, BRUNA. **Orientar quem precisa: papel do farmacêutico durante a pandemia é fundamental**. In: Correio Braziliense. Data da publicação: 15/06/2020. Disponível em: https://www.correiobraziliense.com.br/app/noticia/brasil/2020/06/15/interna-brasil,863740/orientar-quem-precisa-papel-do-farmaceutico-durante-pandemia-e-fundam.shtml. Acesso em: 17 de junho de 2020.

SCHIMIDT, André. **Responsabilidade de um farmacêutico em tempos de pandemia.** In: Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade (ICTQ). Data da publicação: 03/06/2020. Disponível em: https://www.ictq.com.br/opiniao/1626-responsabilidade-de-um-farmaceutico-em-tempos-de-pandemia. Acesso em: 16 de junho de 2020.

# CAPÍTULO 8

# MEDICAMENTOS UTILIZADOS DE FORMA *OFF LABEL* NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM COVID-19

*Data de aceite: 26/10/2021*
*Data de submissão: 01/10/2021*

**Valessa Rios Pires**
Graduanda em Farmácia
Universidade de Fortaleza
Fortaleza - CE
http://lattes.cnpq.br/3142667470320869

**Igor Gomes de Araújo**
Doutorando em Biotecnologia em Saúde – Universidade Estadual do Ceará (UECE)
Farmacêutico, Universidade de Fortaleza
Fortaleza - CE
http://lattes.cnpq.br/3524541858869167

**Francinaldo Filho Castro Monteiro**
Graduando em Farmácia
Universidade de Fortaleza
Fortaleza - CE
http://lattes.cnpq.br/2896188110857769

**Marília Gabriela Sales Carneiro**
Farmacêutica, Universidade de Fortaleza
Fortaleza - CE.
http://lattes.cnpq.br/8190686144338957

**Maria Elineuda Gomes Lima**
Farmacêutica
Fortaleza – CE
http://lattes.cnpq.br/2575404622259472

**Olga Samara Silva Cavalcante**
Farmacêutica, Universidade de Fortaleza
Fortaleza - CE
http://lattes.cnpq.br/3410270646188927

**Erivan de Souza Oliveira**
Doutorando em Biotecnologia em Saúde – Universidade Estadual do Ceará (UECE)
Farmacêutico, Universidade de Fortaleza
Fortaleza - CE
http://lattes.cnpq.br/3093815253897618

**Arlandia Cristina Lima Nobre de Morais**
Farmacêutica, Doutora em Farmacologia
Docente do curso de Farmácia da Universidade de Fortaleza
Fortaleza – CE
http://lattes.cnpq.br/2247671773636111

**RESUMO:** O uso *off label* de determinados medicamentos, no Brasil, tem se intensificado cada vez mais para o tratamento de pacientes com COVID-19. O objetivo do presente estudo foi pesquisar os medicamentos utilizados de forma *off label* no tratamento de pacientes com COVID-19. Trata-se de um estudo descritivo com abordagem qualitativa. A análise consistiu de um compilado de evidências científicas de importantes classes medicamentosas, através da plataforma COVID-NMA. Os resultados obtidos demonstram a ineficácia de determinados medicamentos no tratamento dos pacientes com COVID-19. Necessitando destacar a importância do distanciamento, uso de máscaras, higienização das mãos, a vacinação e dentre outras medidas de controle da pandemia.

**PALAVRAS-CHAVE:** Automedicação; COVID-19; Prescrição; SARS-COV-2; Tratamento.

## DRUGS USED OFF LABEL IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH COVID-19

**ABSTRACT:** The off-label use of certain drugs in Brazil has been increasingly intensified for the treatment of patients with COVID-19. The aim of the present study was to research the drugs used off-label in the treatment of patients with COVID-19. This is a descriptive study with a qualitative approach. The analysis consisted of a compilation of scientific evidence from important drug classes, through the COVID-NMA platform. The results obtained demonstrate the ineffectiveness of certain drugs in the treatment of patients with COVID-19. Needing to highlight the importance of detachment, use of masks, hand hygiene, vaccination and other measures to control the pandemic.
**KEYWORDS:** Self-medication; COVID-19; Prescription; SARS-COV-2; Treatment.

## INTRODUÇÃO

A atual situação da pandemia causada pelo o coronavírus desde 2019 (COVID-19) ainda é alarmante, principalmente em território brasileiro. A situação se arrasta desde 11 de março de 2020, data em que a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a doença como uma emergência de nível mundial, da referida data até o presente momento em maio de 2021, o Brasil enfrenta uma crise tripla: política, sanitária e econômica. Com a falta de aceitação da magnitude da catástrofe causada pelo vírus por parte do governo federal, as trocas constantes de liderança do Ministério da Saúde, uma situação de estagnação econômica com pouco recursos para programas sociais e para o Sistema Único de Saúde (SUS) que atualmente vive o caos da falta de leitos, medicamentos, vacinas e materiais médico-hospitalares para dar amparo aos pacientes acometidos de COVID-19 e outros problemas de saúde (YANG *et al*., 2020; ORELLANA *et al*., 2021).

Não havendo medicamentos específicos e disponíveis para o tratamento das complicações causadas pela Síndrome Respiratória Aguda Grave causada pelo o Coronavírus-2 (SARS-CoV-2), a população busca amparo em informações falsas disseminadas em redes sociais, que lhe oferecem uma cura milagrosa para um problema que já vem há mais de um ano causando mortes e que não pôde ser evitado por nenhum desses fármacos que deveriam estar sendo usados apenas para aquilo que se destinam e que consta em suas bulas (RECUERO; SOARES, 2020; YANG *et al*., 2020).

A prática de prescrição e o uso de medicamentos para uma determinada condição que não consta na bula é chamada de uso *off label*. Esse uso não tem aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e necessita de estudos aprofundados pois pode trazer eventuais riscos e efeitos adversos consideráveis, apesar disso, é comum a prescrição *off label* no Brasil, principalmente no atual cenário de pandemia, na tentativa de tratar ou curar os pacientes acometidos pela a COVID-19 (SILVA; ABREU, 2021; BARRETO *et al*., 2021).

Nesse contexto, o presente trabalho teve como objetivo pesquisar os medicamentos utilizados de forma *off label* no tratamento de pacientes com COVID-19 do ponto de vista

da eficácia e segurança, com a busca por estudos clínicos que tenham em seu escopo essa abordagem.

## METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo com abordagem qualitativa. A pesquisa foi realizada no período de abril a junho de 2021. A análise consistiu de um compilado de evidências científicas de importantes classes medicamentosas, através da plataforma COVID-NMA que foi desenvolvida por meio de uma iniciativa internacional de pesquisa apoiada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e Cochrane, liderada por uma equipe de pesquisadores da Cochrane e de outras instituições, tais como: Université de Paris, Inserm, CNRS, Centre for Evidence-Based Medicine Odense (CEBMO), University of Southern Denmark, Odense University Hospital e dentre outras. Por meio dessa plataforma é possível realizar uma síntese de evidências vivas sobre as intervenções preventivas, tratamentos e vacinas para a COVID-19.

Com base nas informações disponibilizadas pela a plataforma supracitada, foram selecionados artigos de estudos randomizados por possuírem maior confiabilidade com relação aos resultados, em qualquer idioma e que descreviam de forma clara e concreta os tratamentos com a utilização de medicamentos de uso *off label*, sem a utilização de termos, como: “Tratamento usual”, “Tratamento padrão” “Somente cuidados habituais” e “Tratamento de referência”. Excluíram-se os estudos em *preprint*.

Após a seleção dos artigos que ocorreu até o dia 17 de junho de 2021 às 13:00 e a leitura completa dos trabalhos, as informações foram organizadas em tabelas contendo as classes medicamentosas, autores, drogas testadas, número de participantes e resultados.

## RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 27 trabalhos com as principais drogas testadas contra a COVID-19, para análise de eficácia contra casos leves, moderados e graves da doença. O uso de antimicrobianos e associações com outros medicamentos está demonstrado na tabela 1.

| Artigo/ Autor | Tratamento 1 | Tratamento 2 | Tratamento 3 | Detalhes do estudo | Resultados |
|---|---|---|---|---|---|
| Guvenmez *et al*. (2020) | O grupo recebeu LINCOCIN® 600 mg duas vezes ao dia por cinco dias por via intravenosa. | O grupo recebeu AZITRO® 500 mg no primeiro dia e, nos dias 2 a 5, recebeu 250 mg por via oral. | | Pesquisa realizada no Hospital Tarsus Medical Park com 24 pacientes com 3 dias após o início dos sintomas. | No sexto dia, após início do tratamento, o resultado da PCR broncoalveolar negativa foi consideravelmente maior no grupo Linconcin® (83,3%), enquanto o Azitro® foi 33,3%. |
| Khamis *et al*. (2021) | Braço padrão (n= 45) utilizou-se HCQ 400 mg duas vezes por dia no dia 1 e 200 mg duas vezes por dia durante 7 dias | Braço experimental (n=44) utilizou-se favipiravir 1600 mg no primeiro dia, seguido por 600 mg duas vezes ao dia por tempo limite de 10 dias e interferon beta-1b 8 milhões de UI (0,25 µg) duas vezes ao dia por cinco dias por meio de nebulizador e em caso de pacientes com lesão hepática foi reduzido para 800 mg na primeira dose e 400 mg nos dias subsequentes. | | Ensaio clínico randomizado, aberto e controlado em adultos hospitalizados com COVID-19 | Concluíram não haver diferença do tratamento dos pacientes com COVID-19 com pneumonia moderada a grave. |
| Reis *et al*. (2021) | O grupo placebo (n= 227) recebeu comprimido composto inerte (talco) | Grupo HCQ (n=214) inicialmente 800 mg e 400 mg por 9 dias | Grupo lopinavir-ritonavir (244) recebeu dose de ataque de 800 mg de lopinavir e 200 mg de ritonavir nas primeiras 2 doses, e 400 mg de lopinavir e 100 mg de ritonavir a cada 12 horas por 9 dias. | 10 cidades participantes do Brasil. | O estudo não encontrou relação significativa para hospitalizações e tempo de eliminação viral dentre os grupos observados. |
| Sekhavat *et al*. (2020) | Lopinavir/ ritonavir (LPV/R) oral 400/100 mg duas vezes ao dia e 400 mg de hidroxicloroquina (HCQ) oral diariamente por 5 dias (n=55) | Via oral com azitromicina (AZI) 500 mg, LPV/R 400/100 mg duas vezes ao dia e HCQ 400 mg por 5 dias (n=56) | | Pesquisa realizada no Hospital Ziaeian em Teerã (Irã) com 111 participantes. | Pacientes com o tratamento 2 tiveram permanência consideravelmente mais curta no hospital, saturação de oxigênio mais alta e a frequência respiratória mais baixa quando comparados ao grupo controle. |

Tabela 1. Antimicrobianos, antivirais e associações.

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Na tabela 2 estão representados os estudos com antiparasitários e associações com outros medicamentos.

| Artigo/Autor | Tratamento 1 | Tratamento 2 | Tratamento 3 | Detalhes do estudo | Resultados |
|---|---|---|---|---|---|
| Abd-Elsalam *et al*. (2021a) | Paracetamol, oxigênio, líquidos, antibiótico empíricos, oseltamivir e ventilação mecânica com hidrocortisona (n=82) | Paracetamol, oxigênio, líquidos, antibiótico empíricos, oseltamivir e ventilação mecânica com hidrocortisona (n=82) e IVM 12 mg por 3 dias via oral | | Ensaio clínico aberto e randomizado com pacientes adultos hospitalizados que apresentaram PCR positivo em dois hospitais no Egito (n=164) | O tempo de internação para IVM foi 8,82 ± 4,94 dias e para o controle 10,97 ± 5,28 dias. Os óbitos e a ventilação mecânica não tiveram diferença estatística entre os grupos. Concluiu-se tendência a reduzir tempo de hospitalização, contudo mais estudos são necessários. |
| Ahmed *et al*. (2020) | IVM oral sozinha (12 mg uma vez ao dia por 5 dias) | IVM oral + doxiciclina (12 mg de IVM em dose única e 200 mg de Doxiciclina em dia 1, seguido por 100 mg a cada 12h por 4 dias. | Grupo de controle | Pesquisa realizada com 72 pacientes hospitalizados em Dhaka, Bangladesch | Concluíram que a IVM é um medicamento seguro e eficaz no tratamento de pacientes adultos com COVID-19 leve, propondo ensaios clínicos maiores |
| Chaccour *et al*.(2021) | Placebo (n=12) | IVM, 400 mcg/ kg, dose única (n = 12) | | Estudo randomizado com pacientes que apresentaram resultado positivo de COVID-19 sem gravidade atendidos no pronto socorro na universidade de Navarra | O grupo IVM apresentou diminuição da anosmia quando comparado ao placebo, bem como redução da tosse e tendência à redução da carga viral. |
| Chachar *et al*. (2020) | IVM 12 mg, em seguida 12 mg após 12h e 12 mg após 24h - 7 dias de acompanhamento | Grupo controle | | n= 50 pacientes, 25 no grupo teste e 25 controle | Não encontraram diferenças significativas entre os grupos, estando os pacientes assintomáticos dia 7 de acompanhamento |
| Chowdhury *et al*. (2021) | IVM 200 μgm / kg em dose única + Doxiciclina 100 mg BID por 10 dias (n= 60) | HCQ 400 mg no primeiro dia, depois 200 mg BID por nove dias + AZI 500 mg diariamente por 5 dias (grupo controle) (n= 56) | | Participaram do estudo 116 participantes | A combinação IVM + DOX mostrou maior eficácia clínica comparada a combinação de HCQ + AZI para pacientes com sintomas leves a moderados |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Firozabad *et al.* (2021) | HCQ 200 mg duas vezes ao dia por 5 dias, paracetamol 500 mg e xarope de difenidramina e placebo (n=25) | HCQ 200 mg duas vezes ao dia por 5 dias, paracetamol 500 mg e xarope de difenidramina e levamisol 50 mg três vezes ao dia por 3 dias (n=25) | | Estudo duplo-cego e randomizado com pacientes com COVID-19 leve a moderado e com PCR positivo entre 18 e 60 anos (n=50) | Houve melhora da tosse no braço experimental (4% com tosse no experimental e 36% no placebo) e da dispneia no 14°. O estudo mostrou benefícios para os sintomas com uso do medicamento comparado ao placebo. |
| Galan *et al.* (2021) | Cloroquina (CQ) 450 mg, duas vezes no dia 0, e uma vez ao dia do dia 1 ao dia 4, dose total 2,7g. | HQC (400 mg duas vezes no dia 0 e uma vez por dia do dia 1 ao dia 4, dose total 2,4g) | IVM (14 mg uma vez no dia 0 + 1 comprimido placebo no dia 0, e uma vez ao dia do dia 1 ao dia 2, + 1 comprimido placebo diariamente do dia 3 ao 4, dose total de 42 mg) | Pesquisa realizada Hospital de referência em Roraima, Brasil com pacientes graves (n = 168) com COVID-19. Estudo randomizados em proporção 1:1:1. | Concluíram que a mortalidade foi semelhante em três grupos (22,2%; 21,3%; 23,0%) sugerindo ineficácia. Não reduziram necessidade de oxigênio suplementar, admissão em UTI, ventilação invasiva ou óbito |
| López-Medina *et al.* (2021) | IVM (300 µg/kg) por 5 dias (n= 200) | 200 receberam placebo | | Participaram da pesquisa 400 participantes | Concluíram não haver melhora dos pacientes em uso de IVM e os resultados colaboram para a não utilização do fármaco |
| Mohan *et al.* (2021) | Elixir de IVM na proporção de 24 mg (n=40) | Elixir de IVM na proporção de 12 mg (n=40) | Placebo (n=45) | Participaram da pesquisa 125 participantes | Concluíram que uma única administração de elixir de IVM (24 mg ou 12 mg) demonstrou uma tendência de maior proporção de negatividade de RT-PCR no dia 5 de inscrição |
| Podder *et al.* (2020) | Ivermectina (IVM) 200 microgramas/kg – dose única – via oral | Grupo placebo | | Participaram da pesquisa 62 pacientes do ensaio clínico, 30 destes em tratamento e 32 no grupo placebo | Concluíram não diferir no tempo de recuperação equiparando os grupos e não possuir benefícios |
| Rocco *et al.* (2020) | Nitazoxanida (NTX) 500 mg (n = 194) | Placebo (n = 198) | | Participaram da pesquisa 392 participantes. Estudo randomizados a receber 1:1 | Concluíram não haver diferença na resolução dos sintomas entre os grupos. Os tratados com NTX apresentaram maior redução da carga viral significativamente |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Shahbaznejad *et al*. (2021) | HCQ e/ou lopinavir/ ritonavir (n=34) | HCQ e/ou lopinavir/ ritonavir e IVM 0,2 mg/ Kg em dose única (n=35) | | Estudo randomizado e duplo-cego com pacientes hospitalizados com COVID-19 no Irã (n=69) | A duração, em média, da dispneia foi 2,6 para IVM e 3,8 dias para controle. A tosse foi 3,1 e para IVM e 4,8 dias para controle e o tempo hospitalização foi, em dias, 7,1 para IVM e 8,4 para controle. A IVM reduziu sintomas clínicos, contudo amostras maiores devem ser estudadas. |

Tabela 2. Antiparasitários e associações.

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Os antimaláricos e as associações destes com outros fármacos são demonstrados na tabela 3.

| Artigo/Autor | Tratamento 1 | Tratamento 2 | Tratamento 3 | Detalhes do estudo | Resultados |
|---|---|---|---|---|---|
| Abd-Elsalam *et al*. (2021b) | Paracetamol, oxigênio, líquidos, antibióticos empíricos, oseltamivir e ventilação mecânica (n= 97) | HCQ, comprimidos de 400 mg duas vezes ao dia no 1º e 200 mg duas vezes ao dia por 15 dias | | O estudo foi randomizado, em três centros terciários (n= 194), estratificados em leve, moderado e grave confirmados com SARS-Cov-2. Foram excluídas pessoas com alergia, mulheres grávidas e lactantes e com problemas cardíacos | Ventilação mecânica no grupo HCQ foi de 4,1% e no padrão 5,2%. Internação em UTI, 11,3% no HCQ e 13,4% no placebo. A melhora clínica e a alta hospitalar da HCQ foi em média 9 ± 2 dias 11 ± 3 e o placebo 10 ± 3 e 11 ± 2, respectivamente. Concluiu-se não haver benefícios a cerca do uso da HCQ. |
| Abd-Elsalam *et al*. (2021c) | Zinco 200 mg duas vezes ao dia  e HCQ 400 mg duas vezes ao dia no 1° dia e 200 mg duas vezes ao dia por 5 dias (n=96) | HCQ 400 mg duas vezes ao dia no 1° dia e 200 mg duas vezes ao dia por 5 dias (n=95) | | Estudo randomizado e controlado realizado em Assiut, Tanta e Cairo. Pacientes confirmados com COVID-19 por PCR. | O tempo, em média, de internação foi de 3,51 ± 5,34 dias no zinco e 14,01 ± 6,26 no grupo sem zinco. Concluiu-se não haver associação da melhora clínica com uso do zinco ou da eficácia da HCQ quando associado ao zinco |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Brown *et al.* (2021) | AZI 500 mg no 1° dia e 250 mg por dia por 4 dias, até alta ou morte (n=43) | HCQ 400 mg duas vezes ao dia no 1° dia e 200 mg duas vezes ao dia por 4 dias (n=42) | | Estudo randomizado com pacientes hospitalizados e confirmados com COVID-19 (n=85) | A duração dos sintomas foi de, em dias, 9 para HCQ e 8 para AZ. Não foi encontrado vantagens ou danos clínicos associados ao uso de HCQ e AZI. |
| Dubée *et al.* (2021) | Placebo, via oral, dois comprimidos duas vezes ao dia no 1º dia e um comprimido duas vezes ao dia durante 8 dias(n=123) | HCQ 200 mg via oral dois comprimidos duas vezes ao dia no 1º dia e um comprimido duas vezes ao dia durante 8 dias (n= 124) | | Estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego. Pacientes (n= 250) com pelo menos um fator de risco, como necessidade de oxigênio, idade ≥75 anos, idade entre 60 e 74 anos e uma ou mais comorbidade | A melhora clínica no dia 14 no placebo foi 65,9% e 67,7% no grupo HCQ, No dia 28 foi 75,6% e 79,0%, respectivamente. Os autores concluíram não haver relação da HCQ com a melhora clínica ou a conversão viral. |
| Johnston *et al.* (2021) | Ácido ascórbico (placebo para HCQ) 500 mg duas vezes ao dia no 1° dia e 250 mg duas vezes ao dia por 9 dias e ácido fólicoe ácido fólico (placebo para AZI) 800 $\mu$g uma vez no 1° dia e 400 $\mu$g por 4 dias (n=83) | HCQ 400 mg e duas vezes ao dia no 1° dia e 200 mg duas vezes ao dia por 9 dias e ácido fólico 800 $\mu$g uma vez no 1° dia e 400 $\mu$g por 4 dias (n=71) | HCQ 400 mg e duas vezes ao dia no 1° dia e 200 mg duas vezes ao dia por 9 dias e AZI 500 mg uma vez no 1° dia e 250 mg por 4 dias (n= 77) | Estudo randomizado e duplo cego realizado nos Estados Unidos (n=231) | O tempo médio para a solução dos sintomas foi de 11,5 dias para o grupo controle, 10,5 dias para o grupo HCQ e não foi alcançado para o grupo HCQ/AZ. O estudo concluiu que HCQ e HCQ/AZI não foram eficazes para resolver ou encurtar o tempo dos sintomas da COVID-19. |
| Kamran *et al.* (2021) | vitamina C 2g, zinco 500 mg, vitamina D 1$\mu$g e acetominofeno (n=151) | vitamina C 2g, zinco 500 mg, vitamina D 1$\mu$g e acetominofeno e HCQ 400 mg, duas vezes ao dia no 1° dia e 200 mg a cada 12 horas por cinco dias via oral(n=349) | | Estudo randomizado e controlado realizado em Rawalpindi com pacientes hospitalizados com COVID-19 leve, entre 18 a 80 anos (n=500) | 52,1% no braço HCQ apresentaram RT-PCR negativa no 7° dia e 35,8% no braço controle. No 14° dia, RT-PCR negativa foi 69,9% para HCQ e 72,9% para o controle. Concluiu-se que o uso da HCQ não está significativamente relacionado à melhora da progressão da doença. |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Sali *et al*. (2021) | Grupo controle, HCQ 400 mg e Kaletra 400/100 mg (n=32) | HCQ 400 mg a cada 12 h e sofosbuvir 400 mg por dia (n=22) | | Estudo randomizado realizado no Teerã. Pacientes moderado a graves, com PCR positivo, acima de 18 anos com febre e mais um critério de respiração ou saturação. (n=54) | No sétimo dia, 100 % dos grupos controle e 86% do experimental não apresentaram febre. É necessário um estudo com amostra maior para verificar a eficácia dos medicamentos. |
| Self *et al*.(2020) | Placebo duas vezes ao dia no primeiro dia e 200 mg duas vezes ao dia por 4 dias (n= 237) | HCQ 400 mg duas vezes ao dia no primeiro dia e 200 mg duas vezes ao dia por 4 dias (n= 242) | | Estudo randomizado, multicêntrico em 34 hospitais nos Estados Unidos (n=479) | A condição clínica no dia 14 não diferiu entre os grupos. No dia 28, 10,4% do HCQ e 10, 6% do placebo faleceram. Concluiu-se não haver melhora significativa no dia 14 que justifique o uso da HCQ. |
| Skipper *et al*. (2020) | Placebo | HCQ 800 mg uma vez, em seguida 600 mg em 6 a 8 horas, e 600 mg diariamente por mais 4 dias | | Estudo randomizado, controlado, duplo-cego. Com adultos sintomáticos confirmados, provável ou com alto risco de exposição até o 4 dia de sintomas (n=423) | Até 14 dias não houve diferença quanto a gravidade da doença nos dois grupos. O grupo HCQ apresentou 12 % de melhora na gravidade dos sintomas |
| Omrani *et al*. (2020) | Placebo (n=152) | HCQ 200 mg, 1 comprimido a cada 8 horas por sete dias e um placebo semelhante a AZI (n=152) | HCQ 200 mg e AZI 250 mg, dois comprimidos no primeiro dia, e um comprimido por 4 dias (n=152) | Estudo em duas unidades de saúde do Catar, duplo-cego, randomizado (1:1:1) com PCR positivo para SARS-Cov-2 | A conversão viral no sexto dia foi 10,5%, 12,8% e 12,2%, nos grupos HCQ + AZI, HCQ e placebo, respectivamente e no 14º dia, 20,1%, 28,8% e 31,5%. Concluiu-se que a associação HCQ e AZI não aceleraram a conversão viral |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ulrich *et al.* (2020) | Comprimido placebo de citrato de cálcio 200 mg dois comprimidos de 200 mg duas vezes ao dia no dia 1, e nos dias 2 a 5, um comprimido duas vezes ao dia (n= 61) | HCQ dois comprimidos de 200 mg duas vezes ao dia no dia 1, e nos dias 2 a 5, um comprimido duas vezes ao dia (n= 67) | | Estudo duplo-cego, multicêntrico e randomizado. Pacientes com RT-PCR positivo e pelo menos um sintoma de COVID-19 (n=128) | A mortalidade em 30 dias no grupo HCQ foi de 7 e no placebo 6, não sendo significativo a diferença. 16,4 % do HCQ tiveram agravo da doença, enquanto o placebo foi de 9,8%. O tempo de permanência do placebo foi 6,80 (± 5,92) dias e o HCQ foi 9,75 (± 10,3). O estudo concluiu que o tratamento com HCQ está relacionado ao aumento do intervalo QTc, do dímero D e do tempo de internamento. Contudo, amostras maiores faz-se necessário. |

Tabela 3. Antimaláricos e associações.

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

## DISCUSSÃO

Os achados publicados nos presentes estudos a partir de ensaios clínicos corroboram na narrativa de que a medicina deve ser baseada em evidências científicas. Dentre os antibacterianos, antivirais e antiparasitários, os fármacos que tiveram destaque nos estudos foram azitromicina e favipiravir, um antibiótico e um antiviral, respectivamente, apresentando poucos resultados positivos em alguns estudos. O uso de medicamentos dessas classes com ou sem associação demonstrou predominantemente baixa capacidade de reduzir a carga viral, o tempo de internação e a mortalidade dos pacientes nos ensaios clínicos apresentados.

É fato que inicialmente a azitromicina, antibiótico da classe dos macrolídeos foi adicionada a muitos protocolos terapêuticos para a COVID-19 na prevenção da infecção com o uso de sonda nasogástrica e tubo endotraqueal durante a intubação do paciente. Após utilização contínua em Unidade de Terapia Intensiva (UTIs), o fármaco passou a ser estudado do ponto de vista antiviral. Estudos demonstraram que a azitromicina possui ação *in vitro* contra o SARS-COV-2, Zikavirus e o vírus causador do Ebola, mas nada que possa ser fortemente evidenciado nos ensaios *in vivo* (MOURA *et al*., 2021).

Entretanto, Guvenmez *et al*. (2020) destaca que não houve uma melhora significativa

nos pacientes que fizeram o uso de azitromicina no tratamento contra a COVID-19. Já Sekhavat *et al*. (2020) reporta que os pacientes que fizeram o uso de azitromicina associado a outros medicamentos apresentaram uma redução no tempo de internação e melhora no quadro clínico. Chowdhury *et al*. (2021) aponta que o uso de HCQ/AZI quando comparado ao grupo que utilizaram outros medicamentos, não se observou melhores resultados nos pacientes com sintomas leves a moderados. Johnston *et al*. (2021) afirma que HCQ e HCQ/AZI não apresentam eficácia para resolver ou encurtar o tempo dos sintomas da COVID-19.

Apresentando ação antiviral contra o SARS-CoV-2 em testes *in vitro* e amplamente utilizada como conduta terapêutica em protocolos clínicos, o uso do antiparasitário com maior repercussão e número de vendas em farmácias comunitárias foi a ivermectina. Contudo, os estudos demonstraram não diferir no tempo de internação dos pacientes comparado ao grupo controle, tampouco nenhuma relevância em estudos com pacientes em terapia intensiva (PERSON *et al*., 2021; PODDER *et al*., 2020; ABD-ELSALAM *et al*., 2021a.; AHMED *et al*., 2021; CHACCOUR *et al*., 2021). Schmith *et al*. (2020), concluiu que a dose necessária de ivermectina para inibir a replicação viral seria 35 vezes maior que a dose habitual utilizada em humanos (200 mcg).

A ivermectina é utilizado há bastante tempo para infecções contra nematódeos, artrópodes, flavivírus, micobactérias e também contra células malignas. Droga descrita na década de 1970, mas não possui conhecimento totalmente esclarecido em seu mecanismo de ação, e eventuais efeitos tóxicos para as células (PERSON *et al*., 2021).

Outro antiparasitário bastante especulado contra o vírus foi a nitazoxanida, o que provocou a sua inserção em controle especial por um curto período. Este fármaco já havia sido testado em laboratório e avaliado sua ação antiviral em Wuhan, no início da pandemia. Todavia, para inibir a replicação viral fazia-se necessário a utilização de uma dose alta, considerada tóxica aos seres humanos. Concluindo possuir mais riscos que benefícios em sua utilização (MORETI *et al*., 2021; ROCCO *et al*., 2020).

Ressalta-se que a nitazoxanida é um fármaco pertencente à classe dos antiparasitários utilizado para o tratamento de gastroenterites ocasionadas por rotavírus ou norovírus, helmintíases, amebíase, giardíase, criptosporidíase, blastocistose, balantidíase e isosporíase (MORETI *et al*., 2021; ROCCO *et al*., 2020). São alguns de seus mecanismos: interferência na transferência de elétrons dependente da enzima PFOR, ligada a produção de energia no metabolismo anaeróbio; inibição viral e transmissão viral de célula a célula; inibição de citocinas (TNF-alfa, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 e IL-10, em células inflamatórias), produção de IFN do tipo 1, IFN-alfa e IFN beta pelas células, potencializando a resposta antiviral; aumenta a sensibilidade para detecção de RNA citoplasmático (MORETI *et al*., 2021).

No que se refere aos antimaláricos utilizados no tratamento dos pacientes com COVID-19 como a HCQ e CQ, os estudos destacam que não há melhoras no quadro clínico dos pacientes que utilizaram esses medicamentos. Em alguns casos, como citado

por Ulrich *et al*. (2020), o uso da HCQ aumentou o intervalo QTc e do dímero D, o tempo de internamento e piora da doença. Kamran *et al*. (2021) reporta que os pacientes repetiram a RT-PCR no 14° dia de tratamento e fizeram o uso da HCQ apresentaram uma porcentagem de resultados negativos menor com 69,9% quando comparado ao grupo controle com 72,9%. Galan *et al*. (2021) descreve que os grupos que receberam CQ, HCQ e IVM não apresentaram redução na necessidade de oxigênio suplementar, admissão em UTI, ventilação invasiva ou óbito.

Com base nas informações reportadas na literatura não se justificam o uso desses medicamentos, como a AZI, IVM, HCQ, CQ e nitaxozanida no tratamento dos pacientes com COVID-19, podendo em alguns casos agravar o estado de saúde dos pacientes e levá-los ao óbito. Vale salientar que a azitromicina é um antibiótico e o uso indiscriminado pode aumentar a resistência aos antibióticos, sendo considerado um problema de saúde pública.

## CONCLUSÃO

Nota-se que a maioria dos autores relatam que os medicamentos utilizados de forma *off label* não possuem eficácia contra o SARS-COV-2. Além disso, para a prescrição desses medicamentos, é indispensável avaliar a situação clínica dos pacientes, como avaliação da função renal e solicitação de exames cardíacos. É necessária uma análise crítica dos medicamentos que estão sendo utilizados e prescritos para os pacientes com COVID-19. Desta forma, necessita-se que os governantes incentivem e financiem estudos e orientem a população sobre os riscos da automedicação e suas consequências por meio de profissionais capacitados, como os farmacêuticos e médicos.

Diante do exposto e ressaltando que não existe farmacoterapia profilática ou direcionada para o SARS-COV-2, há a necessidade do distanciamento, uso de máscaras, higienização das mãos, a vacinação e dentre outras medidas de controle da pandemia, com o intuito de evitar as novas variantes e o aumento no número de casos de pacientes com COVID-19 e óbitos.

## REFERÊNCIAS


ABD-ELSALAM, S. *et al*. Clinical study evaluating the efficacy of ivermectin in COVID-19 treatment: A randomized controlled study. **Med Virol.**, [S.I.], v. 93, n. 10, p. 5833-5838, 2021a. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.27122. Acesso em: 27 de junho de 2021.

ABD-ELSALAM, S. *et al*. Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study. **Am. J. Trop. Med. Hyg**., [S.I.], v. 103, n. 4, p. 1635-1639. 2021b. Disponível em: https://www.ajtmh.org/search?f_0=author&q_0=Mai+Khalaf. Acesso em: 20 de julho de 2021.

ABD-ELSALAM, S. *et al*. Do Zinc Supplements Enhance the Clinical Efficacy of Hydroxychloroquine?: a Randomized, Multicenter Trial. **Biological Trace Element Research**. [S.I.], v. 199, p. 3642-3646. 2021c. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s12011-020-02512-1. Acesso em: 10 de julho de 2021.

AHMED, S. *et al*. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. **International Journal Of Infectious Diseases**, [S.I.], v. 103, p. 214-216, 2021. Disponível em: https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)32506-6/fulltext. Acesso em: 27 de abril de 2021.

BARRETO, B. P.P. *et al*. Drogas *off label* na COVID-19: Mecanismo de ação e atualizações. **Brazilian Journal of Health Review**, [S.I.], v. 4. n. 3. p. 10247- 10269. 2021. Disponível em: https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/29575. Acesso em: 27 de abril de 2021.

BROWN, S. M. *et al*. Hydroxychloroquine versus Azithromycin for Hospitalized Patients with COVID-19: Results of a Randomized, Active Comparator Trial. **Annals of the American Thoracic Society**, [S.I.], v. 18, n. 4. p. 590–597, 2021. Disponível em: https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1513/AnnalsATS.202008-940OC. Acesso: Acesso em: 27 de abril de 2021.

CHACCOUR, C. *et al*. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. **EClinicalMedicine**, [S.I.], v. 32, p. 100720, 2021. Disponível em: https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2589-5370%2820%2930464-8. Acesso em: 28 de abril de 2021.

CHACHAR, A. Z. K. *et al*. Effectiveness of Ivermectin in SARS-CoV-2/COVID-19 patients. **International Journal of Sciences**, [S.I.], v. 9, p. 31-35, 2020. Disponível em: https://www.ijsciences.com/pub/pdf/V92020092378.pdf. Acesso em: 28 de abril de 2021.

CHOWDHURY, A. T. M. M. *et al*. A comparative study on Ivermectin-Doxycycline and Hydroxychloroquine-Azithromycin therapy on COVID-19 patients. **Eurasian Journal of Medicine and Oncology**, [S.I.], v. 5, n. 1, p. 63-70, 2021. Disponível em: https://ejmo.org/10.14744/ejmo.2021.16263/. Acesso em: 28 de maio de 2021.

DUBÉE, V. *et al*. Hydroxychloroquine in mild-to-moderate coronavirus disease 2019: a placebo-controlled double blind trial. **Clinical Microbiology and Infection**, [S.I.], v. 27, n. 8, p. 1124-1130, 2021. Disponível em: https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/action/showPdf?pii=S1198-743X%2821%2900140-3. Acesso em: 28 de maio de 2021.

FIROZABAD, A. R. *et al*. Efficacy and safety of Levamisole treatment in clinical presentations of non-hospitalized patients with COVID-19: a double-blind, randomized, controlled trial. **BMC Infectious Diseases**, [S.I.], v. 21, n. 297, p. 1-8, 2021. Disponível em: https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-021-05983-2#author-information. Acesso em: 28 de julho de 2021.

GALAN, L. E. B. *et al*. Phase 2 randomized study on chloroquine, hydroxichloroquine or ivermectin in hospitalized patients with severe manifestations of SARS-CoV-2 infection. **Pathogens and Global Health**, [S.I.], v. 115, n. 4, p. 235-242, 2021. Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20477724.2021.1890887. Acesso em: 28 de julho de 2021.

GUVENMEZ, O. *et al*. The comparison of the effectiveness of lincocin® and azitro® in the treatment of covid-19-associated pneumonia: A prospective study. **J Popul Ther Clin Pharmacol**, [S.I.], v. 27, p. 5–10, 2020. Disponível em: https://jptcp.com/index.php/jptcp/article/view/684/654. Acesso em: 10 de agosto de 2021.

JOHNSTON, C. *et al*. Hydroxychloroquine with or without azithromycin for treatment of earlySARS-CoV-2 infection among high-risk outpatient adults: A randomized clinical trial. **EClinicalMedicine**, [S.I.], v. 33, p. 100773, 2021. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589537021000535. Acesso em: 10 de agosto de 2021.

KAMRAN, S. M. *et al*. Clearing the Fog: Is Hydroxychloroquine Effective in Reducing Coronavirus Disease-2019 Progression? A Randomized Controlled Trial. **Cureus**, [S.I], [S.I.], v. 13, n. 3, p. 14186, 2021. Disponível em: https://www.cureus.com/articles/54281-clearing-the-fog-is-hydroxychloroquine-effective-in-reducing-coronavirus-disease-2019-progression-a-randomized-controlled-trial. Acesso em: 10 de setembro de 2021.

KHAMIS, F. *et al*. Randomized controlled open label trial on the use of favipiravir combined with inhaled interferon beta-1b in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 pneumonia. **International Journal of Infectious Diseases**, [S.I.], v. 102, p. 538-543, 2021. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971220323195. Acesso em: 10 de setembro de 2021.

LÓPEZ-MEDINA, E. *et al*. Effect of Ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19. **JAMA**, [S.I.], v. 325, n. 14, p. 1426-1435, 2021. Disponível em: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777389. Acesso em: 10 de setembro de 2021.

MOHAN, A. *et al*. Ivermectin in mild and moderate COVID-19 (RIVET-COV): a randomized, placebo-controlled trial. **Research Square**, [S.I.], v. 1, 2021. Disponível em: https://www.researchsquare.com/article/rs-191648/v1. Acesso em: 10 de setembro de 2021.

MORETI, G. V. *et al*. Nitazoxanida: uma breve revisão inserida no contexto da COVID-19. **Brazilian Journal of Health Review**, [S.I.], v. 4, n. 2, p. 5952-5960, 2021.Disponível em: https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/26623. Acesso em: 18 de setembro de 2021.

MOURA, J. M. *et al*. Indicação e uso de azitromicina no tratamento do COVID-19: revisão da literatura. **Brazilian Journal of Development**., [S.I.], v. 7, n. 6, p. 56547-56556. 2021. Disponível em: https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/31028. Acesso em: 18 de setembro de 2021.

OMRANI, A. S. *et al*. Randomized double-blinded placebo-controlled trial of hydroxychloroquine with or without azithromycin for virologic cure of non-severe Covid-19. **EClinicalMedicine**, [S.I.], v. 29, p. 100645, 2020. Disponível em: https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2589-5370%2820%2930389-8. Acesso em: 18 de agosto de 2021.

ORELLANA, J. D. Y. *et al*. Excesso de mortes durante a pandemia de COVID-19: subnotificação e desigualdades regionais no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, [S.I.], v. 37. n. 1. p. 1-16, 2021. Disponível em: https://www.scielosp.org/article/csp/2021.v37n1/e00259120/. Acesso em: 25 de maio de 2021.

PERSON, O. C. *et al*. Intervenção com ivermectina para COVID-19 (SARS-CoV-2): sinopse baseada em evidências. **Diagn Tratamento,** [S.I.], v. 26, n. 1, p. 27-34, 2021. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/06/1247981/rdt_v26n1_27-34.pdf. Acesso em: 10 de setembro de 2021.

PODDER, C. S. *et al*. Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a single-centre, open-label, randomized controlled study. **Journal of Medical Science**, [S.I.], v. 14, n. 2, p. 1-8, 2020. Disponível em: http://www.imcjms.com/registration/journal_full_text/353. Acesso em: 10 de agosto de 2021.

RECUERO, R.; SOARES, F. O Discurso Desinformativo sobre a Cura do COVID-19 no Twitter. Estudo de caso. **E-Compós**, [S.I.], v. 24, p. 1-29, 2021. Disponível em: https://www.e-compos.org.br/e-compos/article/view/2127/2008/. Acesso em: 27 de maio de 2021.

REIS, G. *et al*. Effect of Early Treatment With Hydroxychloroquine or Lopinavir and Ritonavir on Risk of Hospitalization Among Patients With COVID-19. The Together Randomized Clinical Trial. **JAMA Netw Open**, [S.I], v. 4, n. 4, p. 216468, 2021. Disponível em: https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2779044. Acesso em: 27 de agosto de 2021.

ROCCO, P. R. M. *et al*. Early use of Nitazoxanide in mild Covid-19 disease: randomised, placebo-controlled trial. **European Respiratory Journal**, [S.I.], v. 58, n. 1, p. 2003725, 2020. Disponível em: https://erj.ersjournals.com/content/erj/early/2020/12/17/13993003.03725-2020.full.pdf. Acesso em: 10 de agosto de 2021.

SALI, S. *et al.* Comparison of the Efficacy of Sofosbuvir and Kaletra on the Outcome of COVID-19. Is Sofosbuvir A Potential Treatment For COVID-19?. **Novelty in Biomedicine**, [S.I], v. 9, n. 1, p. 17-23. 2021. Disponível em: https://journals.sbmu.ac.ir/nbm/article/view/31956. Acesso em: 10 de agosto de 2021.

SCHMITH, V. D; ZHOU, J. J; LOHMER, L. R. L. The approved dose of ivermectin alone is not the ideal dose for the treatment of COVID-19. **Clin Pharmacol Ther**, [S.I.], v. 108, n. 4, p. 762-765, 2021. Disponível em:

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32378737/. Acesso em: 10 de agosto de 2020.

SELF, W. H. *et al*. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, [S.I.], v. 324, n. 21, p. 2165-2176, 2021. Disponível em: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2772922. Acesso em: 10 de agosto de 2020.

SHAHBAZNEJAD, L. *et al*. Effects of Ivermectin in Patients With COVID-19: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Controlled Clinical Triall. **Clinical Therapeutics**, [S.I.], v. 43, n. 6, p. 1007-1019, 2021. Disponível em: https://www.clinicaltherapeutics.com/action/showPdf?pii=S0149-2918%2821%2900201-0. Acesso em: 20 de agosto de 2020.

SILVA, M. E. H.; ABREU, C. R. C. Medicamentos *Off-Label*. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, [S.I.], v. 4. n. 8. p. 300-308, 2021. Disponível em: http://www.revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/239. Acesso em: 27 de maio de 2020.

SKIPPER, C. P. *et al*. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19. A Randomized Trial. **Annals of Internal Medicine**, [S.I.], v. 173, n. 8, p. 623-631, 2020. Disponível em: https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-4207. Acesso em: 27 de maio de 2021.

ULRICH, R. J. *et al*. Treating COVID-19 With Hydroxychloroquine (TEACH): A Multicenter, Double-Blind Randomized Controlled Trial in Hospitalized Patients. **Open Forum Infectious Diseases**, [S.I.], v. 7, n. 10, p. 01-12, 2020. Disponível em: https://academic.oup.com/ofid/article/7/10/ofaa446/5910201. Acesso em: 27 de julho de 2021.

YANG, L. *et al*. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. **Sig Transduct Target Ther**., [S.I.], v. 5. n. 128. p. 1-8. 2020. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41392-020-00243-2. Acesso em: 25 de maio de 2021.

# CAPÍTULO 9

## O USO DAS PLANTAS MEDICINAIS DURANTE A GESTAÇÃO

*Data de aceite: 26/10/2021*
*Data de submissão: 04/10/2021*

**Hyelem Talita Oliveira de Souza**
Docente do curso de farmácia da faculdade única de Ipatinga
Ipatinga - MG

**Amanda Tainara Fernandes Reis**
Acadêmico da graduação do curso de farmácia da faculdade única de Ipatinga
Ipatinga - MG

**Ana Paula da Costa**
Acadêmico da graduação do curso de farmácia da faculdade única de Ipatinga
Coronel Fabriciano – MG

**Daiane da Silva Costa**
Acadêmico da graduação do curso de farmácia da faculdade única de Ipatinga
Ipatinga - MG

**Helenice Souza Paiva**
Acadêmico da graduação do curso de farmácia da faculdade única de Ipatinga
Ipatinga – MG

**Ingrid Michele Ferreira**
Acadêmico da graduação do curso de farmácia da faculdade única de Ipatinga
Ipatinga - MG

**Rafaela Perpetua Silva**
Acadêmico da graduação do curso de farmácia da faculdade única de Ipatinga
Santa barbara - MG

**Thais Suelen Leal Lobo**
Acadêmico da graduação do curso de farmácia da faculdade única de Ipatinga
Ipatinga - MG

**RESUMO:** A gestação de uma vida é um momento extremamente especial para a gestante quando ocorrem numerosas modificações na estrutura feminina, físicas e psicológicas, por até nove meses de espera. Essas modificações trazem uma série de incômodos (mal-estar, enjoos, dores no corpo) que acontecem no período gestacional. Na busca por amenizá-las várias gestantes procuram ingerir produtos de origem natural por acharem que não existem efeitos adversos como os medicamentos industrializados.  Nessa procura, a crença de que não é perigoso tomar chás, tinturas, por exemplo, o consumo de plantas medicinais torna-se uma opção para muitas gestantes, que ao utilizar esses produtos, na maioria das vezes, sem indicação dos profissionais especializados, acreditam que não acontecerão problemas. Entretanto, existem indícios científicos de que muitos ativos de uso farmacêutico encontrados nas plantas medicinais apresentam riscos no decorrer da gestação.
**PALAVRAS-CHAVE:** Gestação. Mulher. Gestante. Plantas.

## THE USE OF MEDICINAL PLANTS DURING PREGNANCY

**ABSTRACT:** The gestation of a life is an extremely special moment for the pregnant woman when

there are numerous modifications in the feminine structure, physical and psychological, for up to nine months of waiting. These changes bring about a number of discomforts (malaise, nausea, pains in the body) that occur in the gestational period. In the search to soften them several pregnant women seek to ingest products of natural origin because they believe that there are no adverse effects like the industrialized medicines. In this search, the belief that it is not dangerous to take teas, tinctures, for example, the consumption of medicinal plants becomes an option for many pregnant women, who use these products, most of the time, without indication of the specialized professionals, believe that there will be no problems. However, there is scientific evidence that many pharmaceutical active ingredients found in medicvinal plants present risks during pregnancy.
**KEYWORDS:** Gestation; Woman; Pregnant Woman; Plants.

## 1 | INTRODUÇÃO

A difusão do uso popular de plantas medicinais permitiu que elas fossem seguramente selecionadas para reparar a necessidade da cura de delimitadas doenças primárias. Alguns dos maiores impasses na aplicação desses produtos, é a fé de que produtos de origem vegetal são isentos de reações contrárias e efeitos tóxicos. As gestantes fazem parte de um grupamento populacional que pela cultura utiliza plantas medicinais por crerem que não trazem problemas ao feto. Todavia, as informações indispensáveis sobre a segurança no uso dessas plantas durante a gestação ainda são escassas[2].

As plantas, no decorrer do seu metabolismo, têm compostos químicos e alguns destes compostos são relacionados a princípios ativos que ocasionam algum tipo de reação quando estão no organismo humano. Essas reações estendem-se por uma grande diversidade de substâncias químicas e muitas delas são aplicadas na cura e prevenção de doenças[1].

Existem comprovações científicas de que muitas substâncias contidas em algumas plantas medicinais comuns de serem ingeridas trazem riscos à gestação por terem capacidade embriotóxica, teratogênica ou abortiva, quase não se sabe ainda acerca de seu malefício para grávidas[3].

A falta de normalização e controle no consumo, o fácil acesso, o baixo custo, o manejo e estoque inadequados, a ameaça de infecção ou adulteração do material, e as particularidades específicas dos usuários formam fatores de risco à ocasião de efeitos adversos e tóxicos provenientes ao seu uso[1].

## 2 | MATERIAL E MÉTODOS

Essa é uma pesquisa de objetividade descritiva por meio de uma revisão de literatura, fundamentada no tema do uso de plantas medicinais com efeitos teratogênicos no processo de gestação e que inclui conteúdo de interdisciplinaridade em Farmacobotânica, Química Orgânica e Patologia.

A presente pesquisa contribui de forma reflexiva e racional sobre o uso de plantas medicinais, críticas e dados alusivos à toxicidade das mesmas. Recorreu-se como eixo de consulta a ferramentas de pesquisa do tipo Google Acadêmico, Scielo onde foram escolhidas publicações do tema por meio de buscas como "plantas medicinais e gravidez", "plantas teratogênicas" e "plantas e efeitos na gravidez".

## 3 I DESENVOLVIMENTO

O princípio ativo de medicamento fitoterápico corresponde a componentes químicos, de produção da planta, que contém atividade terapêutica. Podemos classificar como metabolitos secundários os alcalóides tropânicos que são feitos com base do álcool tropanol. Apontam desempenho antimuscarínico devido à atuação antagônica à acetilcolina. Os sinais gerais de toxicidade pelas plantas que apresentam estes alcaloides são derme seca, aumento da pupila, secura excessiva na boca, contenção urinaria, alucinação e hipertermia, além do óbito[5].

Essas plantas são chamadas de emenagogos que são plantas que causam hemorragias devido à contração uterina, podendo provocar o aborto ou até mesmo a morte da gestante. Um teratógeno é qualquer causa capaz de provocar uma má formação no feto. Mesmo elucidando e evidenciando contraindicações no período da gravidez devido aos riscos embriotóxico, teratogênico e abortivo, as plantas medicinais são bastante utilizadas pelas gestantes por questões de acessibilidade para colheita ou por serem baratas no mercado, pois a maioria da população desconhece seus efeitos maléficos durante esse período e por determinarem que o consumo de produtos naturais seja bom para ambas às partes[4].

Óbito ou expulsão do concepto anteriormente à 22ª até a 28ª semanas de gestação, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) é considerado aborto, classificando-se como involuntário ou induzido. Existem inúmeras razões que induzem gestantes à execução da amblose que pode ser buscada em decorrência de uma a gestação não esperada e dentre os meios mais utilizados para essa atividade está o uso de plantas medicinais[7].

Dentre as plantas medicinais algumas apresentam capacidade teratogênica e abortífera que grávidas ao serem ingeridas causam problemas, como dados de que há representatividade de 30% dos elaborados de origem vegetal em forma de infusão e certificação de princípios como absorvência, metabolismo e divisão maternal, passagem secundina e metabolismo do feto intervindo na vulnerabilidade de uma capacidade teratogênica com qualidades exclusivas para a gestante e o feto em função da dissemelhança gênica[1].

Entre as plantas medicinais mais comuns que causam aborto se acentuam a canela, o cravo, as folhas do café, o capim-de-oxalá, a aroeira, quina-verdadeira, o boldo-do-chile e a buchinha. A ingestão dessas plantas em forma de chá causa relaxamento do útero,

perda de sangue e aborto espontâneo. Ainda assim existem discussões sobre os efeitos abortivos, embriotóxicos e teratogênicos, não pela falta de comprovação científica, mas pela correlação com demais fármacos, tempo de gestação e forma de ingestão. Por isso um acompanhamento pré-clínico deve ser realizado para categorizar o impacto das plantas medicinais na fase embrionária e em todo o processo gestacional[3].

Na gestação é habitual que exista a proibição do uso de certos medicamentos por prescrição médica, que provocariam provocar riscos a gestação. Essas proibições induzem muitas gestantes a procurarem esses tipos de produtos como solução para reduzir algumas características comuns da gestação como náuseas, vômitos, azia, dores de cabeça e algumas complicações de saúde que se apresentam, como gripes e resfriados, por assimilarem que eles ideais para amenizar os sintomas naquele momento. Nessa insistência de que é uma atitude segura, induzem muitas mulheres a buscarem o uso de plantas medicinais para tratar muitos queixas e acontecimentos no organismo que podem ocorrer durante o período gestacional[3].

Certas plantas com efeitos medicinais possuem efeito teratogênico e abortivo, as quais causam adversidades quando utilizadas por grávidas. A falta de informações do perigo que as plantas podem trazer quando utilizadas corriqueiramente pode provocar sérios agravos ao organismo, já que os vegetais tóxicos têm algum tipo de impacto nocivo ou substâncias lesivas, que se forem empregadas durante a gestação, situação em que a vida da gestante é importantíssima à rotina de cuidados específicos, podem ser letais e provocar o óbito de ambas às partes, o que gera uma grande importância de um melhor conhecimento acerca da boa utilização e dos riscos que a ingestão desses compostos químicos pode causar[1].

Em uma pesquisa foi apurado que de 70 grávidas atendidas em uma unidade de saúde de Passo Fundo - MG, 85,3% fizeram uso de chás durante a gestação, sendo revelado um total de 23 tipos de plantas. O uso sem prescrição médica crescente é alarmante e nesse caso foi que 74% das espécies vegetais utilizadas pelas gestantes podem trazer malefícios a saúde. A mesma pesquisa apontou que as plantas que são possivelmente causadoras de aborto utilizadas por essas mães foram por determinada ordem: camomila, hortelã, melissa, boldo e sene[1].

São tipos de plantas a serem contraindicadas nesses meses também enquanto se amamenta a criança, pois, pertinente aos riscos embriotóxico, teratogênico e abortivo elas são declaradamente ingeridas pelas gestantes devido ao fato de serem economicamente de fáceis obtenções e com uso aconselhado por conhecidos no intuito de agregar saúde para mãe e filho, mas desconhecem seus efeitos maléficos durante o período gestacional e por terem a ideia que o uso de produtos naturais é menos prejudicial ou não ao organismo materno e fetal[4].

Não é somente pelos chás que as plantas medicinais são utilizadas, existem outras formas de seu aproveitamento por ingestão ou pelo contato com a pele, que também não

deve ser usada sem prescrição para as gestantes, pois esse contato, também é uma forma de absorção do organismo e contato com a criança, mesmo que seja mínimo. Pode ser feito como: banho, cataplasma, compressa, decocção, inalação, infusão, maceração, pó, sumo ou suco, tintura, pomada e xaropes[8].

Os efeitos nefastos desses vegetais abortivos utilizados no período da gestação são vinculados à dose efetuada e do tempo de gestação. As alterações fisiológicas que a gestação traz para a mãe, por exemplo, da atenuação da mobilidade intestinal, aumento da filtração dos glomérulos, o acumulo maior de líquidos e mudanças das proteínas plasmáticas, podem influir bastante na absorção, excreção e distribuição dessa composição química no corpo. O desconhecimento de dados confiáveis sobre as características de plantas medicinais e seu uso sem amparo médico e a precariedade de informações sobre os efeitos medicinais e ao mesmo tempo os tóxicos são armadilhas da automedicação. A resolução simples dos males e doenças humanas fez com que o uso de plantas medicinais fosse cada vez mais divulgado e empregado e constante nos dias de hoje. A origem natural para esses fins traz um sinônimo inadequado de que produtos que não provocariam efeitos contrários e que, desta forma não retratariam perigo a vida. Plantas medicinais usadas em medicamentos são consideradas ativos estranhos para o nosso corpo e seus produtos de biotransformação são potencialmente tóxicos, além de ter efeitos imediatos existem outros que demoram mais para aparecer e de forma silenciosa, podem levar a um estado grave, algumas vezes levar a óbito[1].

Essas plantas podem ser extraídas pelas pessoas em suas próprias casas, de vizinhos, terrenos baldios, e também sem que exista a imposição de irem a uma loja de produtos naturais ou farmácias para obtê-las. Isso facilita extremamente, o acesso, mínimo custo, que não exijam prescrição médica para compra, e sendo utilizadas de modo despreparado com base em conhecimentos de populares, sem baseio da ciência para justificação do seu uso naquele quadro gestacional, existindo a falta de noção a respeito dos seus efeitos adversos. A causa mais alarmante do uso desordenado de plantas medicinais por gestantes é de que os metabólitos secundários que estão nas plantas podem chegar à placenta, ao embrião ou feto, e situar em risco o seu desenvolvimento de vida[3].

O uso das plantas medicinais é o meio mais antigo de terapia medicinal desfrutado, herança esta que se deve aos indígenas, negros e europeus, pois foram os primeiros a conhecerem e fazerem o uso dessas ervas medicamentosas. Esse conhecimento se aprimorou e se estendeu de geração em geração e até hoje é o meio de cura mais utilizados pela população por ser conhecidas como ''natural'' e não fazer mal algum para a saúde[11].

No Brasil, o uso das plantas medicinais foi aprovado em 2006 por duas políticas, legalizando o uso das plantas e integrando essa prática no Sistema Único de Saúde (SUS), que são: A Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) e a Política Nacional de Plantas Medicinal e Fitoterápico (PNPMF)[10].

Essas políticas abriram portas para novas pesquisas voltadas ao fitoterápico,

resgatando a cultura popular e orientando a população quanto ao uso correto dessas medicações uma vez que o Brasil é considerado o país de maior diversidade vegetal do planeta[9].

Sendo um país cheio de plantas medicinais e que possui muitos conhecimentos tradicionais em relação ao uso dessas plantas, o Ministério da Saúde integrou a prática dos fitoterápicos no Sistema Único de Saúde possibilitando que os usuários tenham acesso seguro, racional e de baixo custo em nosso país[10].

E indispensável que os farmacêuticos sejam norteados a conhecerem a farmacologia e a toxicidade das plantas medicinais. Esse conhecimento tem que ser avaliado para que o profissional possa prescrever esses medicamentos com a segurança na certeza de que será realmente benéfico à saúde dos pacientes. Contudo, a utilização das plantas medicinais quando de maneira correta é segura para à saúde e é uma prática terapêutica aos usuários do SUS, facilitando a vida dos que possuem baixa renda, já que esses medicamentos são eficientes e de baixo custo, mas que como todo medicamento deve ser usado com cuidado e sob prescrição médica[11].

## 4 | DISCUSSÃO

Todas as plantas medicinais podem ser contraindicadas para gestantes de um modo geral, pois seus princípios ativos podem ter uma toxicidade mesmo que em mínima dosagem, podem reagir de diferentes maneiras em diferentes organismos, assim como em quem não é gestante, mas cada caso deve ser discutido com um profissional de saúde[1].

A responsabilidade do farmacêutico em termos de orientação é vital para manutenção na qualidade de vida de cada paciente, com sua determinada condição, assim como as gestantes que nesse momento delicado em sua vida, não podem deixar de ser orientadas a escolherem a opção mais saudável para seu filho e para si próprias sem se atentarem somente para a economia financeira[12].

Trazer as informações necessárias para aplicação daquele medicamento para o perfil da paciente e todo o auxílio no tratamento que lhe foi solicitado ou designado por outro profissional da área da saúde é exercer todo seu conhecimento científico teórico e prático em função da saúde humana são questões muito importantes para uma atenção farmacêutica correta[12].

## 5 | CONCLUSÃO

A presente pesquisa averiguou muitos tópicos relativos ao uso de plantas medicinais e suas propriedades abortivas, sobre os fatores de risco, o risco que as gestantes que fazem o seu uso podem correr, os tipos de plantas que oferecem perigo a esse público, os efeitos causados etc.

Os efeitos do uso dessas plantas são graves, entretanto devem ser feitas palestras e campanhas de conscientização, para que todas as gestantes tenham em mente os riscos e não façam o uso, sem recomendação de um especialista, pois quanto menos informações esse público tiver, maiores são as chances de abortos ligados ao consumo de fitoterápicos abortivos, aumentando assim consequentemente os abortos involuntários e sem a pretensão da mãe e a atenção farmacêutica se torna muito importante para esclarecimento da população e manutenção da saúde gestacional.

## REFERÊNCIAS

[1] ARCANJO G, Medeiros M, Azevedo R, Rocha T, Griz S, Mousinho K. Estudo da utilização de plantas medicinais com finalidade abortiva. **Rev. Eletr. Biol. (REB)**. 2013;6(3): 234-250. ISSN 1983-7682. Disponível em https://revistas.pucsp.br/index.php/reb/article/view/13347.

[2] SILVA LS. Utilização de plantas medicinais e seus riscos na gestação: orientações do enfermeiro quanto ao uso indiscriminado [TCC]. Campina Grande, Universidade Federal da Paraíba; 2014. 26p.

[3] GORRIL LE, Jacomassi E, Mella Junior SE, Dalsenter PR, Gasparotto Junior A, Lourenço ELB. Risco das plantas medicinais na gestação: uma revisão dos dados de acesso livre em língua portuguesa. **Arq. Cienc. Saúde UNIPAR**. 2016; 20(1): 67-72.

[4] ANTÔNIO GD. Plantas medicinais para uso na gravidez, parto e durante a amamentação. Disponível em: http://www.saude.sc.gov.br/index. php/documentos/atencao-basica/rede-cegonha/eventos2/oficina-de-fortalecimendo-do-pre-natal/modulo-ii/9309-4-plantas-na-gestacao-qualisus-rede-cegonha/file.

[5] TESIMA GT. Um olhar multidisciplinar sobre as plantas tóxicas das famílias Rubiaceae, Lamaceae e Solanaceae [TCC]. Ouro Preto, Universidade Federal de Ouro Preto. 2017. 54p.

[6] SETTE NLF, Augusto MT, Matarucco CR. A influência do consumo de substâncias teratogênicas durante o período gestacional na saúde materno-infantil. **Rev.UNIFEV:Ciênc.Tecnol**. 2017;1(1):294-310.

[7] SCHUPP TR, Miyadahira S, Zugaib M. Qual é a conduta atual no óbito fetal? **Rev.Assoc.Med.Bras.** 2002; 48(4): 284-284. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302002000400017&lng=pt&nrm=iso.

[8] UFJF. Noções de fitoterapia, 2011. http://www.ufjf.br/proplamed/files/2011/03/a1-prepara%C3%A7%C3%B5es-fitofarmacol%C3%B3gicas1.pdf.

[9] SALES MDC, Sartor EB, Gentilli RML. Etnobotânica e etnofarmacologia: Medicina tradicional e Bioprospecção de Fitoterápicos. **Salus J Health SCi**. 2015; 1(1): 17-26.

[10] MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília _ DF. 2016. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/.../politica_programa_nacional_plantas_medicinais_fitoterapicos.pdf.

[11] BRUNING MCR, Mosegui GBG, Vianna CMM. A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu - Paraná: a visão dos profissionais de saúde. **Ciênc.Saúde Colet**. 2012;17(10): 2675-2685. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232012001000017&lng=pt&nrm=iso.

[12] SILVA NCSS, Vitor AM, Bessa HHS, Barros RMS. A utilização de plantas medicinais e fitoterápicos em prol da saúde. Única **Cad.Acadêm**. 2017; 3(3). http://co.unicaen.com.br:89/periodicos/index.php/UNICA/article/view/56.

# CAPÍTULO 10

# POTENCIAL ANTIBACTERIANO IN VITRO DE DIFERENTES EXTRATOS DE *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC (Macela)

*Data de aceite: 26/10/2021*
*Data de submissão: 13/09/2021*

**Gleicimara Oliveira Trindade**
Farmacêutica
Bagé – RS
https://orcid.org/0000-0002-3048-6967

**Thais Silveira Ribeiro**
Farmacêutica
Bagé – RS
https://orcid.org/0000-0002-7799-3130

**Rafael Pintos Gonçalves**
Discente do curso de Farmácia do Centro Universitário da Região da Campanha (URCAMP)
Bagé – RS
https://orcid.org/0000-0002-9394-5761

**Patrícia Albano Mariño**
Docente do Curso de Farmácia, Centro Universitário da Região da Campanha (URCAMP)
Bagé – RS
https://orcid.org/0000-0002-2002-1867

**Ana Paula Simões Menezes**
Docente do Curso de Farmácia, Centro Universitário da Região da Campanha (URCAMP)
Bagé – RS
https://orcid.org/0000-0003-1028-5997

**Rafael Oliveira dos Reis**
Docente do Curso de Farmácia, Centro Universitário da Região da Campanha (URCAMP)
Bagé – RS
https://orcid.org/0000-0003-1128-0151

**Graciela Maldaner**
Docente do Curso de Farmácia, Centro Universitário da Região da Campanha (URCAMP)
Bagé – RS
https://orcid.org/0000-0002-8353-2306

**RESUMO:** A *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC, conhecida popularmente como macela, é uma planta nativa do bioma pampa, com uso popular para problemas digestivos. Entretanto, suas inflorescências possuem demais propriedades, como ação antimicrobiana, antiviral e antioxidante. Esta pesquisa avaliou o potencial antibacteriano *in vitro* de diferentes extratos das inflorescências da *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. frente cepas padrão, associado à análise quantitativa de flavonóides totais. O material vegetal foi coletado no perímetro rural do município de Bagé. Os extratos das inflorescências foram preparados com concentração final de 10% a partir de infusão e decocção aquosa e macerado hidroalcoólico. A verificação quantitativa dos flavonoides totais foi realizada por espectofotometria e para avaliação do potencial antibacteriano foi utilizada a técnica de Perfuração em Ágar frente cepas padrões de *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. O extrato das inflorescências preparado por infusão com água

foi o que apresentou a menor média no doseamento de flavonóides; enquanto a decocção e a maceração hidroalcoólica apresentaram as maiores médias, sem diferença estatística entre elas. Observou-se que os três extratos avaliados promoveram inibição do crescimento de *S. aureus*. A partir dos resultados encontrados foi comprovado que a alteração no método de preparo e veículos utilizados interfere no doseamento de metabólitos secundários e, consequentemente, nas propriedades biológicas das plantas. Mesmo assim, a macela mostrou-se promissora em apresentar efeito antibacteriano, sendo necessários novos testes.
**PALAVRAS-CHAVE:** *Acryrocline*; flavonóides; antibacterianos.

## IN VITRO ANTIBACTERIAL POTENTIAL OF DIFFERENT EXTRACTS OF *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC (Macela)

**ABSTRACT:** *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC populary known as macela is a native plant from the bioma pampa, with popular use to treat digestives disorders. However, its inflorescenses have others properties, like antimicrobial, antiviral and antioxidante actions. This research assessed the *in vitro* antibacterial potencial of diferentes extracts from *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC inflorescenses against standards strains associeted to quantitative analysis of total flavonoids. The plants were colectted in the rural perimeter of Bagé. The inflorescenses extracts were prepared to a final concentration of 10% by aqueous infusion and decoction and maceration in hydroalcoholic solvent. The flavonoids quantitative verification was done per spectrophotometry and to evaluate the antibacterial potencial, the Drilling Technique on Agar was used against reference strains of *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus.* The extract prepared by aqueous infusion showed the lowest average for flavonoids; while the decoction and maceration showed the highest averages, without statisticals diference between them. It has been stablished that the all of three extracts evaluated demonstrated growth innibition of *S. aureus*. From the achieved results it has proven that the variation in the extractive method and solventes established interfers in the secondary metabolits determination and in the biological properties of plants. Nevertheless, macela has shown viable to presente antibacterial effects, but its necessary others tests.
**KEYWORDS:** *Acryrocline*; flavonoids; antibacterial.

## 1 I INTRODUÇÃO

A *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC, conhecida popularmente no Brasil como macela, marcela, alecrim-de-parede, camomila nacional, é uma planta da América do Sul, ocorrendo na Argentina, Uruguai e Brasil (LORENZI e MATOS, 2008) [(1)]. Cresce em áreas abertas e espontaneamente na beira dos rios e estradas. Por ser uma planta nativa do bioma pampa, a mesma foi instituída pela Lei 11.858 de 5 de dezembro de 2002 como planta medicinal símbolo do RS (RIO GRANDE DO SUL, 2002) [(2)], onde há uma tradição de colheita, que ocorre antes do sol nascer na sexta-feira santa, acreditando-se que assim a mesma possuirá maior eficácia terapêutica (MARTINS et al., 2017) [(3)].

É uma planta muito antiga e está incluída na primeira edição Farmacopeia Brasileira,

publicada em 1926 (MENTZ, LUTZEMBERGER e SCHENKEL, 1997) [4]. Entretanto, estudos farmacológicos e clínicos desta planta iniciaram-se nos anos 80, objetivando sua validação. Sua análise fitoquímica mostra que ela é fonte rica de flavonoides, sendo atribuído a estes metabólitos muitas de suas atividades, assim como aos terpenos (mono e sesquiterpenos) isolados da planta (LORENZI e MATOS, 2008) [1].

Além dos benefícios das infusões de suas inflorescências já conhecidas popularmente para problemas digestivos, a macela possui demais efeitos terapêuticos como ação sedativa, analgésica, diurética, de redução da glicose e colesterol (SILVA, MACHADO e RITTER, 2007) [5], ação antimicrobiana, antiviral e antioxidante (CALVO et al., 2006; MOTA, CARVALHO e WIEST, 2011) [6-7]. De acordo com pesquisas já realizadas (CALVO et al., 2006; FACHINETTO et al., 2007; WIEST et al., 2009; OLIVEIRA, BOTH e AVANCINI, 2011; MOTA, CARVALHO e WIEST, 2011) [6-7-8-9-10], a macela possui potencial antibacteriano para as cepas *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Salmonella sp*. De acordo com estudo de Mota (2008) [11], a atividade biológica antibacteriana da macela é obtida dos extratos das sumidades floridas da planta.

Pesquisas com plantas medicinais estão cada vez mais sendo realizadas, devido ao grande potencial das mesmas frente a fungos e bactérias em relação a produtos sintéticos (OLIVEIRA, 2012) [12]. Os antibióticos naturais apresentam geralmente estruturas químicas mais complexas e, assim, mais difíceis ao desenvolvimento de resistência bacteriana (GUIMARÃES, MOMESSO, e PUPO, 2010) [13]. Visto que a descoberta de novos antibióticos tem sido um desafio para a indústria farmacêutica e uma necessidade mundial, esta pesquisa avaliou o potencial antibacteriano *in vitro* de diferentes extratos das inflorescências da macela (*Achyrocline satureioides* (Lam.) DC.) frente cepas padrão, associado à análise quantitativa de flavonóides totais nestes mesmos extratos.

## 2 I METODOLOGIA

### 2.1 Amostra vegetal

A *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC (Asteraceae) foi coletada no perímetro rural do município de Bagé, no sul do RS na manhã da sexta-feira santa, de acordo com a cultura popular. As coordenadas do local da coleta foram monitoradas por *Global Positioning System* – GPS (31°15.601' S; 54°03.085' W; altitude média de 1077 m). Para fins de identificação botânica, a amostra vegetal foi encaminhada para registro e elaboração de exsicata por botânicos do Herbário Dr. José Nicanor Rich do Centro Universitário Urcamp.

Após a coleta, a amostra foi seca à sombra em temperatura ambiente, em local seco e livre de possíveis contaminantes. Posteriormente, as inflorescências foram separadas e armazenadas para preparo dos extratos a serem avaliados.

As amostras testadas tiveram a concentração final de 10%, em concordância ao estudo de Mota, Carvalho e Wiest (2011) [7]. Foram utilizados diferentes métodos de

preparo: infusão e decocção aquosa e macerado hidroalcoólico.

O infuso foi preparado conforme citado por Desmarchelier, Coussio e Ciccia (1998) [14], permanecendo as inflorescências em contato com a água quente por 20 minutos previamente à filtração. A decocção foi realizada através da fervura das inflorescências por 15 minutos em água e a maceração hidroalcoólica consistiu na utilização das inflorescências em álcool de cereais 75% por 15 dias, com agitação diária (MOTA, CARVALHO E WIEST, 2011) [7].

## 2.2 Doseamento de Flavonóides totais

A verificação quantitativa dos flavonoides totais foi realizada de acordo com a metodologia descrita na Farmacopeia Brasileira IV (2002) [15] para calêndula, com modificações. Frações de 5 mL dos chás foram adicionadas em balões volumétricos de 10 ml, adicionando-se 500 µL de solução metanólica de cloreto de alumínio a 2% ($m.v^{-1}$) e completando o volume com solução metanólica de ácido acético a 5% ($v.v^{-1}$). Os preparados foram colocados em vidro âmbar sob repouso de 30 minutos, para posterior leitura em espectrofotômetro em 425 nm. Para cada amostra foi preparado um branco.

Os cálculos dos teores de flavonoides foram realizados através da construção de curva de calibração com quercetina submetida à regressão linear, com resultados expressos em $\mu g.mL^{-1}$ de quercitina. As amostras analisadas foram submetidas aos testes de caracterização em triplicata e em três dias diferentes, resultando em nove (09) verificações. Os resultados das análises, as médias e os desvios padrões foram avaliados pelo programa estatístico *PrismaPad* 5.01. Foi utilizado o Teste de Tukey para a comparação entre as amostras avaliadas, considerando $p \leq 0,05$.

## 2.3 Avaliação do potencial antibacteriano

Para avaliação do potencial antibacteriano das flores de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. foi utilizada a técnica de Perfuração em Ágar de acordo com CLSI (2014) [16], através da aplicação dos extratos preparados em poços de 6-8mm. Os poços foram confeccionados em placa previamente inoculada com uma suspensão microbiana de concentração igual a $1,5 \times 10^8$ UFC/mL em Ágar Mueller Hinton e posteriormente foram preenchidos com 20 mL das amostras e dos controles positivos e negativos. As placas foram incubadas em estufa por 24 h a 35 °C. Os testes foram realizados em duplicata.

As cepas bacterianas utilizadas foram *Escherichia coli* ATCC 29922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 28753 e *Staphylococcus aureus* ATCC 29923 (Laborclin – Brasil). Como controle positivo foi utilizado disco de penicilina para *S. aureus*, disco de ampicilina para *E. coli* e de cefepima para *P. aeruginosa* e como controle negativo foi utilizada água estéril para os extratos aquosos e solução hidroalcoólica 75% para o macerado. A leitura do diâmetro dos halos de inibição bacteriana foi realizada através de iluminação transmitida utilizando-se régua milimetrada.

## 3 | RESULTADOS

O doseamento de flavonoides totais foi realizado de acordo com a metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira IV (2002) [15] para calêndula, com modificações. A equação da reta Y = 0,001x + 0,01162 ($R^2$= 0,9653) foi obtida da curva analítica de quercitina, permitindo o cálculo do teor de flavonoides nas amostras testadas expressos em $\mu g.mL^{-1}$. Os valores encontrados para determinação de flavonoides totais das nove amostras analisadas estão descritos na Figura 1.

| AMOSTRAS | INFUSO | DECOCÇÃO | MACERAÇÃO |
|---|---|---|---|
| **01** | 0,671 | 5,743 | 5,733 |
| **02** | 0,677 | 5,753 | 5,748 |
| **03** | 0,679 | 5,763 | 5,738 |
| **04** | 0,067 | 5,739 | 5,729 |
| **05** | 0,676 | 5,749 | 5,734 |
| **06** | 0,67 | 5,714 | 5,744 |
| **07** | 0,672 | 5,71 | 5,71 |
| **08** | 0,681 | 5,72 | 5,705 |
| **09** | 0,675 | 5,715 | 5,705 |
| **MÉDIA** | **0,67** | **5,74** | **5,73** |
| **DESVIO PADRÃO** | **0,004** | **0,018** | **0,017** |

Figura 1. Doseamento de flavonóides em amostras de *Achyroclines satureoides* ($ug.mL^{-1}$; n=9, Laboratório de Farmácia, Urcamp Bagé/RS).

A figura 2 demonstra a comparação estatística dos teores de flavonoides três nas amostras avaliadas.
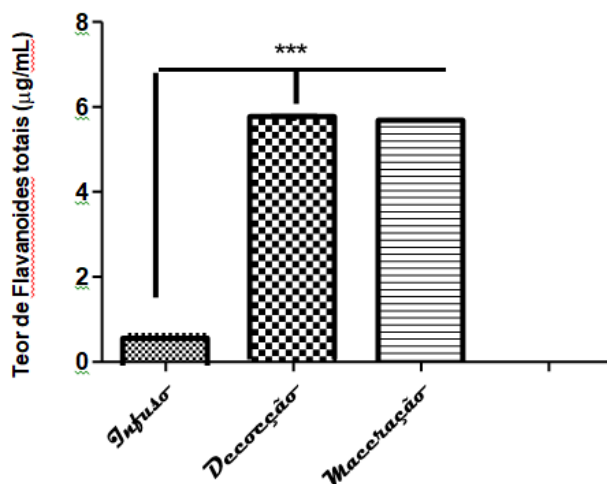
Figura 2. Comparação no teor de flavonóides nas amostras de *A. satureoides* em µg.mL$^{-1}$; n=9 ($p \leq 0{,}001$).

Fonte: Autores, 2019.

Para a avalição do potencial antibacteriano foram utilizados extratos das flores da *Achyrocline satureioides,* utilizando-se a técnica de Perfuração em Ágar com 200 µL de cada amostra obtendo-se as concentrações de infuso, decocto e macerado a 10% (100 mg/mL). Os resultados dos halos formandos para as cepas padrão testadas estão apresentados na Figura 3. Os resultados foram mensurados através de régua milimetrada para verificação do tamanho do halo de inibição formado.

| | **Infuso** | **Decocto** | **Macerado** | **Controle negativo** | **Controle positivo** |
|---|---|---|---|---|---|
| *Staphylococcus aureus* | 14mm | 20mm | 25mm | - | 30mm |
| *Pseudomonas aeruginosa* | 0mm | 20mm | 19mm | - | 30mm |
| *Escherichia coli* | 0mm | 20mm | 20mm | - | 16mm |

Figura 3. Avaliação da atividade antibacteriana dos extratos de *Achyrocline satureioides* (100mg/mL). Laboratório de Farmácia, Urcamp. Bagé/RS.

## 4 I DISCUSSÃO

Pode-se observar na Figura 1 que, dentre as amostras testadas, o extrato das inflorescências preparado por infusão com água foi o que apresentou a menor média no doseamento de flavonóides; enquanto isso, a decocção aquosa e a maceração hidroalcoólica apresentaram médias maiores. Estes dados levam à comprovação que a variação nos métodos de extração acarreta diferentes quantidades dos metabólitos

secundários extraídos. O uso de um mesmo solvente, água, porém sob diferentes formas de extração, infusão e decocção, mostrou valores diferentes em relação ao doseamento de flavonóides, inclusive com relevância significativa, conforme mostra a Figura 2.

Com relação ao aspecto quantitativo da composição química da macela, Polydoro et al. (2004) [17] cita que há predominância de agliconas flavonóidicas, identificando a quercetina e a 3-O-metilquercetina como compostos majoritários das inflorescências de *Achyrocline satureioides*, e que as atividades farmacológicas de extratos da macela podem estar relacionadas ao teor predominante de compostos fenólicos. Polydoro et al. (2004) [17] reforça ainda que a quercetina é um dos principais flavonoides presentes na *Achyrocline satureoides* e é pertencente à classe dos flavonóis juntamente com a rutina e, segundo Simões et al. (2017) [18] esta classe de flavonoides é melhor extraída quando da utilização de misturas de água e etanol, o que pode justificar as dosagens aqui encontradas quando avaliado o macerado hidroalcoólico 75%. Simões et al. (2017) [18] ainda citam que numa extração sólido-líquido de flavonoides, a utilização de água quente facilita a extração de catequinas, dentre elas a quercetina. Neste estudo, a extração por infusão utilizou água a 80° C por 20 minutos enquanto que a decocção foi obtida pelo contato da planta com água fervente por 15 minutos. A temperatura da água pode ter influenciado um maior doseamento na decocção, quando comparada à infusão.

Assim, analisando a variação estatística (Figura 2), não houve variação quando comparadas as amostras decocção (utilizando apenas água) e maceração (utilizando mistura de álcool e água). Houve apenas variação significativa quando comparadas ambas as amostras à infusão.

De acordo com Moura e Mahlke (2013) [19], dentre os metabólitos secundários da macela, a presença positiva de flavonóides é uma das mais relevantes na planta, pois são os responsáveis pela ação anti-inflamatória e ação no trato digestivo. Os flavonóides, além das ações citadas acima, apresentam outros fatores de muita importância para os humanos, como por exemplo, atividade antibacteriana e antiviral, capacidade vasodilatadora, atividades antialérgica (ZAMPIERON, 2010) [20].

Observou-se que não houve inibição do crescimento bacteriano quando testado o infuso da macela para *Pseudomonas* e *E.coli*, apenas para cepa de *Staphylococcus aureus* (Figura 3). Quando testado o decocto com as inflorescências da planta, os resultados apresentados foram diferentes, sendo possível observar halo de inibição de 20 mm nas três bactérias testadas. Igualmente, o macerado mostrou-se eficaz, inclusive com formação de halo para *S. aureus* de 25mm, bem próximo ao controle positivo (Penicilina).

Através de uma análise geral, pode-se afirmar que conforme há variação no método de extração/preparo e dos solventes/veículos utilizados para a macela, as respostas antibacterianas também variam, possivelmente associado à variação no doseamento de flavonóides totais nestes extratos. Conforme estudo realizado por Sperotto (2010) [21] um dos principais metabólitos responsáveis pela ação antibacteriana na *Achyrocline*

*satureioides* é o flavonóide quercetina juntamente aos óleos essenciais. Assim, o decocto e macerado, que apresentaram maiores teores de flavonóides, demonstraram maiores halos de inibição do crescimento bacteriano.

Mota, Carvalho e Wiest (2011) [7] avaliaram a ação antibacteriana de diferentes extratos de macela frente agentes bacterianos de interesse em alimentos. Neste estudo, o macerado hidroalcoólico e o decocto aquoso foram preparados igualmente à esta pesquisa, assim como a concentração da planta. Segundo os autores, a amostra hidroalcoólica das inflorescências da macela apresentou valores superiores em relação à decocção aquosa. Passos, Carvalho e Wiest (2009) [22] sugerem que a ação antibacteriana é reduzida pelo emprego do aquecimento no preparo dos extratos, pois a mesma pode levar à perda de óleos essenciais voláteis, também um dos metabólitos responsáveis pela ação antimicrobiana e, devido a isto, o macerado que foi preparado à temperatura ambiente, apresentou maiores halos em duas das três cepas testadas.

Foi possível observar que o crescimento da bactéria *Staphylococcus aureus* foi inibido por todos os extratos testados. Estes resultados podem estar relacionados pelo fato dela ser uma bactéria gram positiva. Demais pesquisas já encontraram resultados inibitórios, como Mota, Carvalho e Wiest (2011) [7] em extratos da macela a 10% e Noll (2011) [23] e Oliveira (2012) [12] que confirmaram a ação do decocto aquoso a 5%.

Igualmente aos achados nesta pesquisa, Avancini et al (2006) [24], em estudo realizado *in vitro* com o decocto da *Achyrocline saturioides*, apresentou atividade bactericida e bacteriostática frente as bactérias gram positivas padronizadas. Calvo et al. (2006) [6] também relatou atividade antibacteriana dos extratos da planta frente as cepas de *S. aureus*. Costa e Hoscheid (2018) [25], citam que plantas que contém flavonóides geralmente apresentam significativa atividade antimicrobiana. Esta ação pode estar associada à sua solubilidade e a atribuição de grupos fenólicos hidroxila, que apresentam afinidade com proteínas, atuando como inibidores de enzimas bacterianas, assim como intervindo em suas vias de síntese.

## 5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados encontrados nesta pesquisa foi comprovado que a alteração no método de preparo e veículos utilizados interfere no doseamento de metabólitos secundários e, consequentemente, nas propriedades biológicas das plantas, mais especificamente neste caso, no potencial antibacteriano das inflorescências de *Achyrocline satureoides* (Lam.) DC.

Acredita-se que dentre os metabólitos da macela, os flavonoides são os principais responsáveis pela ação antibacteriana e que a variação no efeito inibitório das bactérias possivelmente ocorreu devido à alteração quantitativa nestes metabolitos secundários extraídos.

Mesmo assim, a macela, uma planta do bioma pampa, mostrou-se promissora em relação ao potencial antibacteriano, sendo possível observar que as inflorescências preparadas por decocção aquosa foram as que obtiveram melhores resultados, principalmente ao inibir a cepa padrão de *Staphylococcus aureus*, uma vez que as bactérias gram negativas possuem barreiras mais complexas de serem permeadas em sua parede celular.

Entretanto, novos estudos envolvendo plantas medicinais com potencial antibacteriano devem ser estimulados, uma vez que a resistência bacteriana vem evoluindo de maneira muito rápida, já sendo considerada hoje em dia um problema de saúde pública.

## REFERÊNCIAS


1. LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais no Brasil:** nativas e exóticas. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2008. 576p.

2. RIO GRANDE DO SUL. **Lei nº 11.858, de 5 de dezembro de 2002.** Institui a Planta Medicinal Símbolo do Estado do Rio Grande do Sul e dá outras providências. Disponível em <http://www.clarimfarrapo.com/simbolos/11. 858%20-%202002. pdf>. Acesso em 06 jun 2018.

3. MARTINS, M. C.; STOLZ, E. D.; GADEA, M. G.; MORESCO, T.R. Qualidade microbiologica da macela (*Achyroclines satureioides* (LAM.) DC.) Comercializada na Região Noroeste do Rio Grande do Sul. 2017. In: **XXV Seminário de iniciação cientifica**, UNIJUI, 2017.

4. MENTZ, L.A.; LUTZEMBERGER, L.C.; SHEMKEL, E.P. Da flora medicinal do Rio Grande do Sul: Notas sobre a obra de D'ávila (1910). **Caderno de farmácia**, v. 13, n. 1, p. 25-48, 1997.

5. SILVA, R. E.; MACHADO, R.; RITTER, M R. Espécies de "macela" utilizadas como medicinais no rio grande do sul. **Instituto Anchietano de Pesquisas**, Porto Alegre, n. 58, p. 395-405, 2007.

6. CALVO, D.; CARIDDI, L. N.; GROSSO, M.; DEMO, M. S.; MALDONADO, A. M. Achyrocline satureioides (LAM.) DC (Marcela): Antimicrobial activity On Staphylococcus spp. and immunomodulatin effects on human lymphocytes. **Revista Latino Americana de Microbiologia**. v. 48, n. 3-4, p. 247-255, julho-setembrooutubro-novembro 2006.

7. MOTA, F.M.; CARVALHO, H.H.C.; WIEST, J.M. Atividade antibacteriana *in vitro* de inflorescências de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. - Asteraceae ("macela","marcela") sobre agentes bacterianos de interesse em alimentos. **Rev. Bras. Pl. Med.,** v.13, n.3, p.298-304, 2011.

8. FACHINETTO, J.M.; BAGATINI, M.D.; DURIGON, J.; DA SILVA, A.C.F.; TEDESCO, S.B. Efeito antiproliferativo das infusões de Achyrocline satureioides DC (Asteraceae) sobre o ciclo celular de Allium cepa. **Revista Brasileira de Farmacognosia,** v.17, p.49-54, 2007.

9. WIEST, J.M.; CARVALHO, H.H.C.; AVANCINI, C.A.M.; GONÇALVES, A.R. Inibição e inativação in vitro de Salmonella spp. com extratos de plantas com indicativo etnográfico medicinal ou condimentar. A**rq. Bras. Med. Vet. Zootec**., v.61, n.1, p.119-127, 2009

10. OLIVEIRA, E. A.; BOTH, J. M. C.; AVANCINI, C. A. M. Resultados preliminares do subprojeto atividade desinfetante “um vitro” do decocto de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC (Asteraceae) (macela) frente bactéria padronizada de interesse em medicina veterinária. In: **Salão de iniciação científica**, Porto Alegre, 2011.

11. MOTA, F.M**. Atividade antibacteriana in vitro da influorescência de *Achyrocline satureioides* (LAM.) DC - asteraceae- (“macela”, “marcela”) como fator de proteção de zoonoses**. 2008. 90 f. Dissertação de Mestrado - Faculdade de veterinária. Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2008.

12. OLIVEIRA, E. A. **Atividade antibactriana “in vitro” do decocto de *Achyrocline satureioides* (Lam). D.C. (asteraceae) frente a cepa de referência de interesse em medicina veterinária – *Staphylococcus aureus* ATCC 25.923**. 2012, Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Medicina Veterinária) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

13. GUIMARÃES, D.O.; MOMESSO, L.S.; PUPO, M.T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Quim. Nova**, v. 33, n. 3, p. 667-672, 2010.

14. DESMARCHELIER, C.; COUSSIO, J.; CICCIA, G. Antioxidant and free radical scavenging effects in extracts of the medicinal herb *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. (“marcela”). **Braz J Med Biol Res,** v 31, p. 1163-1170, 1998.

15. **FARMACOPEIA BRASILEIRA.** 4.ed. v. 2, São Paulo: Atheneu, 2002.

16. CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE – CLSI. **Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically;** Approved Standard — Eighth Edition. CLSI document M07-A8. Wayne, PA: 2014.

17. POLYDORO, M.; DE SOUZA, K.C.B.; ANDRADES, M.E.; DA SILVA, E.G.; BONATTO, F.; HEYDRICH, J.; DAL-PIZZOL, F.; SCHAPOVAL, E.E.S.; BASSANI, V.L.; MOREIRA, J.C.F. Antioxidant, a pro-oxidant and cytotoxic effects of *Achyrocline saturioides* extracts. **Life Sciences**, v.74, p.2815-2826, 2004.

18. SIMÕES, C. et al. (Org.). **Farmacognosia**: do produto natural ao medicamento. Porto Alegre: Editora UFRGS 2017, 502p.

19. MOURA, A. K. S; MAHLKE, J. D. Controle de qualidade da espécie *Achyerocline satureoides* (Lam.) Dc por análise fitoquímica. **Caderno de Ciências Biológicas e da Saúde**, n. 03, 2013.

20. ZAMPIERON, R. G. **Estudo químico e potencial antioxidante de espécies vegetais utilizadas na medicina popular de Mato Grosso do Sul - *Achyrocline alata* (KUNTH) DC. e *Achyrocline satureioides* (LAM.) DC. Asteraceae.** 2010. Tese de Doutorado. Universidade de Brasília. Campo Grande, MS, 2010.

21. SPEROTTO, V. R. **Atividade antibacteriana in vitro ao decocto de *Achyrocline satureioides* (Lam) D.C. – Asteraceae - (“macela”), sob bactérias isoladas de mastite bovina.** 2010. Dissertação. Mestrado em Ciências veterinárias - Faculdade veterinária. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

22. PASSOS, M.G.; CARVALHO, H.; WIEST, J.M. Inibição e inativação in vitro de diferentes métodos de extração de Ocimum gratissimum L. (“alfavacão”, “alfavaca”, “alfavacacravo”) - Labiatae (Lamiaceae), frente a bactérias de interesse em alimentos. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v.11, n.1, p.71-8, 2009.

23. NOLL, N.C. **Teste piloto para avaliar a atividade antimicrobiana quantitativa do decocto de *Achyrocline satureioides* Lam. (D.C.) frente a cepa padronizada de *Staphylococcus aureus***. 2011. 23f. Trabalho de conclusão de curso (Bacharel Medicina Veterinária). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.

24. AVANCINI, C. A. et al. Atividade antibacteriana “in vitro” de extração vegetal (decocto) frente microrganismos padronizados de interesse em medicina veterinária: resultados preliminares do subprojeto *Achyrocline satureioides* D.C.- Asteraceae (“macela”). In: **Congresso Estadual de Medicina Veterinária do Rio Grande do Sul,** II Congresso Estadual da ANCLIVEPA-RS, 17, 2006, Gramado. Anais.2006.

25. COSTA, J. C. F; HOSCHEID, J. Perfil fitoquímico e avaliação da atividade antimicrobiana de extratos aquoso e etanólico de folhas de *Cecropia pachystachya.* **Revista Fitos**. Rio de Janeiro. 2018; 12(2): 175-185, 2018.

# CAPÍTULO 11

# PREVALÊNCIA E OS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AO USO DE ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS (AINES) EM USUÁRIOS DA CLÍNICA ESCOLA DE FISIOTERAPIA DA UNIVERSIDADE CATÓLICA DOM BOSCO

*Data de aceite: 26/10/2021*

*Data de submissão: 06/09/2021*

**Rafaela Giovana Queiroz Dias**
Acadêmico do Curso de Farmácia
Universidade Católica Dom Bosco
Campo Grande – Mato Grosso do Sul
http://lattes.cnpq.br/2932343783181790

**Marla Ribeiro Arima Miranda**
Universidade Católica Dom Bosco
Campo Grande – Mato Grosso do Sul
http://lattes.cnpq.br/7608193109112820

**Maria de Lourdes Oshiro**
Universidade Católica Dom Bosco
Campo Grande – Mato Grosso do Sul
http://lattes.cnpq.br/5112371027272992

**RESUMO:** Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) estão entre os medicamentos mais utilizados dentre os agentes terapêuticos, podendo ser prescritos para queixas musculoesqueléticas “reumáticas” e até mesmo, tomadas sem prescrição para dores menores. Estudos recentes tem mostrado que ele pode causar efeitos gastrointestinais e aumentar os riscos cardiovasculares. Por esse motivo, foi feito uma pesquisa para analisar e determinar a prevalência e os fatores de risco associados com uso de anti-inflamatórios não esteroidais utilizados por usuários da Clínica Escola de Fisioterapia da Universidade Católica Dom Bosco em Campo Grande - MS. A pesquisa foi realizada no mês de maio de 2016, mediante análise das prescrições em prontuário e entrevistas com usuários. Foi verificado que os pacientes da clínica escola são um grupo mais saudável, pois a maioria dos entrevistados realiza algum tipo de exercício físico, não fazem uso de bebidas alcóolicas e não são fumantes. Além disso, todos os entrevistados apresentavam alguma doença associada, sendo a hipertensão arterial sistêmica (HAS), hipercolesterolemia e a diabete melito (DM). Por fim, todos os entrevistados relataram fazer uso de medicamentos e foram contabilizados, ao todo, 77 medicamentos. Resultou em uma média de 3,0 medicamentos por pessoa entrevistada. Também, todos relataram fazer uso de Anti-inflamatórios não esteroides por diferentes tipos de indicações, a mais relatadas para Dores e inibidor da agregação plaquetária para pacientes que já sofreu acidentes vasculares trombo embólicos (AVC). Foi possível observar que a maioria dos pacientes da clínica Escola foram os Idosos, por motivo de já terem sofrido algum AVC, contendo alguma sequela, ou simplesmente por sentirem alguma dor em qualquer parte do corpo. Dessa forma, eles procuraram a Fisioterapia para poderem aliviar seus sintomas de Dores e/ou melhorar as sequelas do AVC.

**PALAVRAS-CHAVE:** Anti-inflamatórios; Clínica Escola; Fisioterapia.

## PREVALENCE ANDTHE RISK FACTORS ASSOCIATE TO THE USE OF NON-STEROID ANTI-INFLAMMATORY (AINES) IN USERS OF THE SCHOOL OF PHYSIOTHERAPY CLINIC OF CATHOLIC UNIVERSITY DOM BOSCO

**ABSTRACT:** The non-steroid anti-inflammatory (AINES) are between the most used medicine

among the therapeutic agents, being able to be prescribed for musculoskeletal complaints “rheumatics” and even, taked without prescription for minor pain. Recent studies it has show that he may cause gastrointestinal effects and increase the cardiovascular risk. For this reason, was made a research for analyze and determine the prevalence and the risk factors associate to the use of non-steroid anti-inflammatory used for users of the school of physiotherapy clinic of catholic university Dom Bosco in Campo Grande – MS. The researche was realize in the month may 2016, through analyze of prescriptions in medical records and interviews with users has been verified that the patients of clinic school are a group more healthy, because the most interviewed realize some kind of physical exercise, don’t use alcoholic drinks and not smoke. Besides that, all interviewed presented some associate disease, being the systemic arterial hypertension (HAS), hypercholesterolemia and the diabetes mellitus (DM). Finally, all interviewed reported make use of medicine and were accounted for the whole 77 medicines. Resulted in a average of 3,0 medicines for interview people. Also all reported make use of non-steroid anti-inflammatory for diferent kind of indications, the most realted is for pain and platelet aggregation inhibitor for patients that already suffered thromboembolic stroke (AVC). It was possible observe Foi possível observar that the most patinents os the clinic school was the elderly, for the reason that they already suffered any AVC, containing some sequel or simply for fell some pain in any place of body In this way, they searched the physiotherapy for can relieve your symptoms of pain and/or improve the sequels of AVC.
**KEYWORDS:** Anti-inflammatory; Clinic School; Physiotherapy.

## 1 | INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde define a utilização de medicamentos como todas as etapas que envolvem o medicamento desde sua comercialização, distribuição, prescrição até o uso propriamente dito com vistas às ações médicas, sociais e econômicas que resultam deste processo (OMS, 1977).

É consolidado na literatura que o uso inadequado do medicamento pode provocar efeitos indesejáveis, doenças iatrogênicas, mascaramento de doenças evolutivas, o crescimento de morbidades e mortalidade, além do aumento dos gastos na área da saúde. Além disso, ele pode estar relacionado na prática profissional, problemas de comunicação (prescrição, rótulos, embalagens, nomes, entre outros), e durante todas suas etapas de utilização (AMERICAN SOCIETY OF HEALTH SYSTEM PHARMACISTS, 1998; MELO, 2006; LIMA, 2008; VOSGERAU, 2011).

Neste sentido a avaliação do consumo de medicamentos é uma estratégia de conter o uso inadequado do medicamento, além da ocorrência dos problemas relacionados com os medicamentos (PRM), os quais envolvem as ações danosas da utilização dos mesmos como as reações adversas e as interações medicamentosas. Sendo Os estudos de utilização de medicamentos (EUM) ferramentas importantes na caracterização do consumo de medicamentos fornecendo informações sobre os medicamentos que variam desde a qualidade da orientação prestada ao usuário até o valor financeiro envolvido (CASTRO, 2000; LEITE, VIEIRA & VEBER, 2008).

Conforme a lista realizada pelo IMS Health, consultoria especializada em dados da área de saúde, os 10 medicamentos mais vendidos no país em 2012 são Neosoro, Puran T4, Salonpas, Ciclo 21, Microvlar, Buscopan Composto, Rivotril, Dorflex, Glifage e Hipoglós. Dessa forma, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) estão entre os medicamentos mais utilizados dentre os agentes terapêuticos, podendo ser prescritos para queixas musculoesqueléticas "reumáticas" e até mesmo, tomadas sem prescrição para dores menores (GLOBO, 2013; SCHALLEMBERGER, 2014).

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) compreendem uma classe de medicamentos que atua sobre a inibição não seletiva da enzima ciclo-oxigenase (COX) promovendo a redução da atividade anti-inflamatória por inibir a síntese de prostaglandinas vasodilatadoras e por facilitar a ação da histamina reduzindo o edema causado pelo processo inflamatório, no entanto são pouco ativos em casos crônicos (RANG et al, 2011).

Estudos recentes têm mostrado que a não seletividade na inibição da enzima COX pode causar efeitos gastrointestinais, sendo este um dos mais comuns efeitos adversos do uso desta classe de medicamentos. A classe dos COX-2 seletivos podem aumentar os riscos cardiovasculares. Em certas mulheres essas medicações podem inibir o ciclo menstrual causando amenorreias secundárias (BATLOUNI, 2010; MENDES et al, 2012; RANG et al, 201; LIPSKY, 2000).

Além de desencadear problemas gastrointestinais, os AINEs podem desencadear também um aumento de transaminases, geralmente leves e transitórios; disfunção renal preexistente, na qual reduzirá o ritmo de filtração glomerular levando a edema, retenção de sódio e água e hipertensão arterial; reduzirá adesividade plaquetária, causando anemia por perdas gastrointestinais ou aplasia de medula; pode causar neutropenia ou agranulocitose; também pode causar broncoespasmo, infiltrado pulmonar e intersticial, entre outros (GOODMAN & GILMAN, 1996).

Assim, considerando a importância farmacológica desta classe de medicamentos este estudo tem objetivo de analisar e determinar a prevalência e os fatores de risco associados com uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) em usuários da Clínica Escola de Fisioterapia da Universidade Católica Dom Bosco, Campo Grande-MS.

## 2 | METODOLOGIA

A pesquisa foi um estudo transversal e descritivo. Foi realizado na Clínica Escola no setor da fisioterapia da Universidade Católica Dom Bosco (UCDB) na cidade de Campo Grande – MS, Brasil.

A Clínica-Escola da Universidade Católica Dom Bosco oferece atendimentos gratuitos à população nas áreas de Fisioterapia, Psicologia, Fonoaudiologia e Nutrição; além de favorecer ao acadêmico uma formação de qualidade, vivenciando os aprendizados do Curso. Na área da Fisioterapia, é composto por Ortopedia e Traumatologia, que oferece

uma avaliação físico-funcional, diagnóstico da disfunção, uma evolução terapêutica das principais patologias e transtornos do sistema musculoesquelético, além de proporcionar um tratamento e reabilitação de traumas e lesões do sistema neuromúsculoesquelético, em pós-operatórios, lesões por esforço repetitivo (LER) e sobrecarga ou “overuse”; lesões esportivas e alterações da postura. Também tem o setor da neurologia, que fornece um tratamento de pacientes com distúrbios neuromotores e de suas implicações na postura e no movimento, provocadas por diferentes tipos de patologias sistema nervosos centrais e periféricos, alterações genéticas e degenerativas, além do acompanhamento do desenvolvimento neuropsicomotor de crianças de risco. Possui também serviços na neuropediatria e saúde da criança e a hidroterapia.

A coleta de dados dos usuários da clínica escola de fisioterapia da UCDB foi ao mês de maio de 2016, mediante aplicação de um questionário para verificar se fazia uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES).

Os dados foram classificados no sistema *Anatomical Therapeutic Chemical*[24] (ATC), sigla do padrão internacional para os estudos de utilização de medicamentos.  O sistema possui cinco níveis diferentes, sendo o primeiro dividido em quatorze grupos anatômicos principais, seguidos pelo segundo subgrupo referente ao grupo farmacológico/terapêutico. Os terceiro e quarto níveis correspondem a subgrupos químicos/ farmacológicos/ terapêuticos, e o quinto nível, à substância química.

## 3 I RESULTADOS

A pesquisa foi realizada com os usuários da Clínica Escola de Fisioterapia, com um total de 26 inscritos, destes 13 (50%) eram do sexo masculino e 13 (50%) eram do sexo feminino.

A menor idade encontrada fora de 20 anos e a maior idade fora de 74 anos. A média de idade dos participantes foi de 51,3 anos. A faixa etária mais prevalente foi dos 50 a 70 anos (53,9%), seguido de 40 a 50 anos (23,0%). O grupo feminino foi maior nas faixas etárias com mais idade e o grupo masculino a distribuição ocorreu em todas faixas etárias.

| Faixa etária | Feminino | | Masculino | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | N | % | N | % |
| 20 - 30 | 0 | 0 | 03 | 11,5 | 03 | 11,5 |
| 30 - 40 | 01 | 3,9 | 0 | 0 | 01 | 3,9 |
| 40 – 50 | 03 | 11,5 | 03 | 11,5 | 06 | 23,0 |
| 50 - 60 | 06 | 23,1 | 01 | 3,9 | 07 | 27,0 |
| 60 – 70 | 03 | 11,5 | 04 | 15,4 | 07 | 26,9 |

| Acima de 70 | 0 | 0 | 02 | 7,7 | 02 | 7,7 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Total | 13,0 | 50,0 | 13,0 | 50,0 | 26,0 | 100 |

Tabela 1. Caracterização da faixa etária por sexo dos usuários da Clínica Escola de Fisioterapia – Campo Grande – 2015 a 2016.

As características dos hábitos de vida dos usuários (Tabela 2) foram predominantes para os nãos fumantes correspondendo a 92,3%. Desses 92,3% não fumantes, 61,5% realmente não fumaram nenhuma vez na vida, enquanto 30,8% haviam fumado. Em sua maioria não fazia uso de bebidas alcóolicas 73,1% e apenas 26,9% faziam uso de bebidas alcóolicas. Desses 26,9% que eram consumidores relataram que o faziam, socialmente, 57,1% enquanto que outros 14,3% bebiam 2 vezes por semana, junto com os que bebiam nos finais de semana e teve também de consumo diário com 14,3%.

| **FUMANTE** | **N** | **%** |
|---|---|---|
| Não | 24 | 92,3 |
| Sim | 2 | 7,7 |
| **FUMAVA** | | |
| Não | 16 | 61,5 |
| Sim | 8 | 30,8 |
| **CONSUMIDOR DE BEBIDAS ALCÓOLICAS** | | |
| Não | 19 | 73,1 |
| Sim | 7 | 26,9 |
| **QUANTIDADE** | | |
| 2 vez por semana | 1 | 14,3 |
| Socialmente | 4 | 57,1 |
| Fim de Semana | 1 | 14,3 |
| Diariamente | 1 | 14,3 |

Tabela 2. Caracterização dos hábitos de vida dos usuários da Clínica Escola de Fisioterapia – Campo Grande MS.

Na caracterização dos Exercícios Físicos dos usuários (Tabela 2) predominou aqueles que realizam exercícios físicos correspondendo 15 (57,7%) e apenas 11 (42,3%) não realizam exercícios físicos. Desses 57,7% que realizam exercícios físicos, predominou aqueles que praticam diariamente e de 3 vezes por semana, ambos com 4 (26,7), seguido por aqueles que praticam 2 vezes por semana com 5 (33,3%) e 1 vez por semana com 2 (13,3%). Além disso, 12 (80%) faziam só um tipo de atividade física, seguido por 2 (13,3%)

que faziam três tipos e apenas 1 (6,7) faziam dois tipos. O tipo de exercício físico que prevaleceu foi Hidroginástica com 6 (40%), seguido por Caminhada com 5 (33,3%), 2 (13,3%) Fisioterapia, 1 (6,67) apenas de Andar de bicicleta, acompanhando com Corrida, Musculação e Terapia Ocupacional.

| **EXERCITA** | **N** | **%** |
|---|---|---|
| Não | 11 | 42,3 |
| Sim | 15 | 57,7 |
| **FREQUENCIA** | | |
| 1 vez por semana | 2 | 13,3 |
| 2 vezes por semana | 5 | 33,3 |
| 3 vezes por semana | 4 | 26,7 |
| Diariamente | 4 | 26,7 |
| **TIPO** | | |
| Caminhada | 5 | 33,3 |
| Corrida | 1 | 6,67 |
| Musculação | 1 | 6,67 |
| Hidroginástica | 6 | 40 |
| Fisioterapia | 2 | 13,3 |
| Andar de Bicicleta | 1 | 6,67 |
| Terapia Ocupacional | 1 | 6,67 |

Tabela 3. Caracterização de Exercícios Físicos dos usuários da Clínica Escola de Fisioterapia – Campo Grande – 2015 a 2016.

Todos os entrevistados relataram possuir mais que uma doença e foram contabilizados 90 tipos doenças. Desses 90 foram analisados, na figura 1, conforme o sistema orgânico que ela atinge. As doenças que mais foram relatados pelos participantes foram a doenças que atingem o sistema nervoso com 46,7%, sendo as mais como Ansiedade, Insônia, Vertigem, entre outros; seguido por doenças que atingem o sistema cardiovascular com 17,8%, exemplo mais comum foi Hipertensão Arterial Sistêmica, Arritmia; com 14,4% são doenças que atinge o sistema osteomuscular, exemplo tendinite, lesão no fêmur, trauma no tronco, entre outros; 6,7% aqueles que atingem o Sistema Digestório, como Hipercolesteromia e outros problemas gastrointestinais; 5,6% são Doenças do Sistema Cerebrovasculares, como AVC; com 3,3% são doenças do Sistema Endócrino e Sistema do Neurônio Motor; por fim, com 1,1% são do Sistema Renal e Sistema Respiratório.
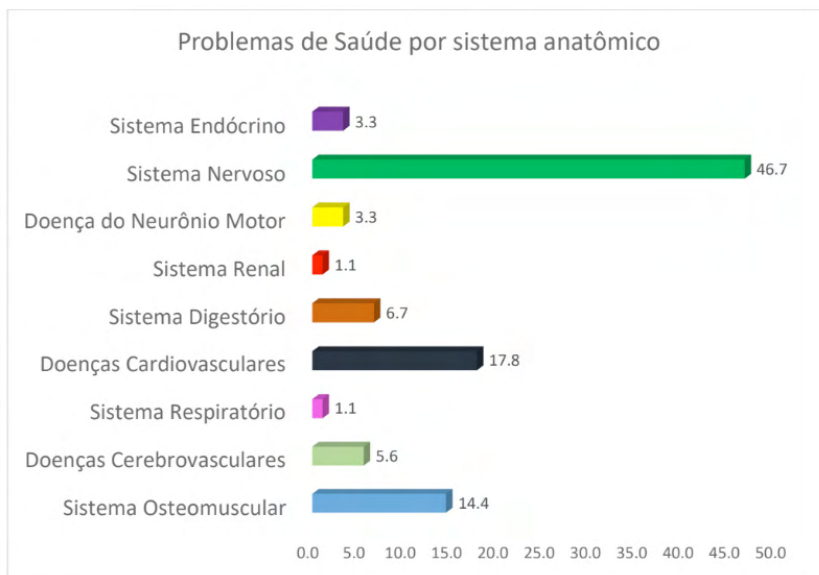
Figura 1. Relatos de doenças por Sistema Anatômico do corpo humano.

Todos os entrevistados relataram fazer uso de medicamentos e foram contabilizados, ao todo, 77 medicamentos. Logo, os 77 medicamentos foram analisados conforme o sistema ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) até o terceiro subnível, onde descreve o subgrupo farmacológico.

Os medicamentos mais consumidos pelos participantes conforme o sistema ATC foram os medicamentos que atuam no sistema cardiovascular com 32,5% como, por exemplo, os Antagonistas da Angiotensina II (C09C) sendo os mais utilizados o Losartan; os Agentes Beta Bloqueadores (C70A), como Propranolol e Atenolol; os Inibidores de ECA (C09A) como Enalapril e Captopril. Os medicamentos que atuam sobre o Sistema Nervoso seguem com 26% com os Antiepiléticos (N03A), sendo os mais utilizados o Carbamazepina; os Agentes Dopaminérgicos (N04B), como Prolopa e Mantidan. Seguido pelos medicamentos musculares que correspondem 19,5% sendo os anti-inflamatórios e antirreumáticos não esteroides como mais usado a Dipirona; os Relaxantes Musculares, como Cataflam. E por fim, os grupos que atuam sobre o Trato Digestivo e Alimentar seguem com 14,3% sendo os medicamentos para úlcera e refluxo gastresofágico (A02B), como o principal o Omeprazol, conforme dados demonstrados na figura 2.
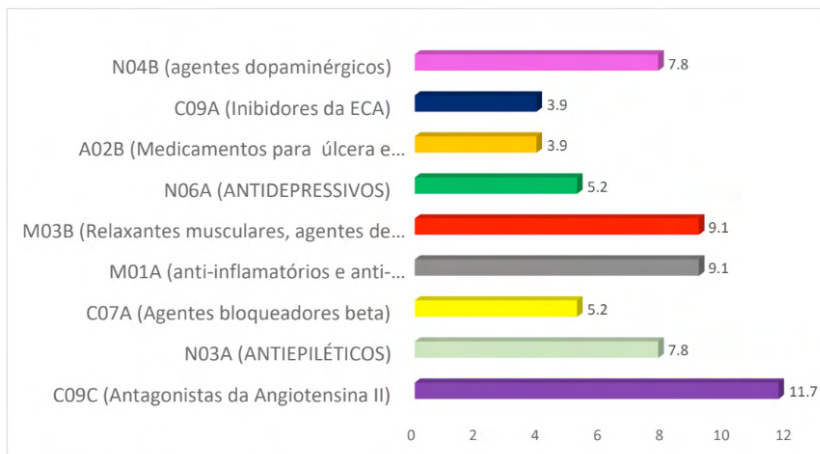
Figura 2. Utilização de medicamentos conforme sistema ATC por grupo farmacológico.

## 4 I DISCUSSÃO

Não houve diferença entre os gêneros e a faixa etária mais prevalente foi dos 50 a 70 anos (53,9%), condiz com dados na literatura que relata que houve uma predominância de indivíduos idosos, com idade igual ou superior a 60 anos, nas clínicas escolas do setor de fisioterapia (SCALZO, 2010; MAZZOLA, 2007; ORLANDI, 2012).

Além disso, obteve uma predominância dos não fumantes correspondendo a 92,3%, também em sua maioria não fazia uso de bebidas alcóolicas 73,1% e teve uma prevalência dos participantes que realizam exercícios físicos correspondendo 15 (57,7%), demonstrando ser um grupo de entrevistados mais saudável, que condizem com o trabalho de Silva (2015).

Todos os entrevistados apresentavam alguma doença associada, sendo a hipertensão arterial sistêmica (HAS), hipercolesterolemia e a diabete melito (DM) que condiz com dados na literatura. Porém, no quesito de agravos à saúde relatada demonstra que o grupo é diferenciado em comparação aos outros trabalhos como Mazzola (2007), Menegazzo (2010) e Scalzo (2010), pois tivemos uma dominância de doenças que atinge no sistema nervoso com 46,7% enquanto nos nesses trabalhos a prevalência foi das doenças que acarreta no sistema cerebrovascular.

Por fim, todos os entrevistados relataram fazer uso de medicamentos e foram contabilizados, ao todo, 77 medicamentos. Resultou em uma média de 3,0 medicamentos por pessoa entrevistada. Além disso, todos os entrevistados relataram fazer uso de Anti-inflamatórios não esteroides por diferentes tipos de indicações, a mais relatadas para Dores e inibidor da agregação plaquetária para pacientes que já sofreu acidentes vasculares encefálicos (AVE).

Os medicamentos de maior relevância não condizem com a publicação de

Menegazzo (2010), onde nesse trabalho obteve uma relevância dos medicamentos indicados para tratamento de doenças crônicas como problemas cardiovasculares e do sistema nervoso; enquanto no trabalho de Menegazzo (2010) foi dos medicamentos doenças osteomusculares. Porém os resultados que nesse trabalho obteve dos medicamentos comprova que todos os entrevistados apresentavam alguma doença cardiovascular e o agravo mais dominante foi aquelas que acarretam no sistema nervoso.

## 5 I CONCLUSÃO

De acordo com os resultados da amostra estudada, pode-se concluir que a 100% dos entrevistados fazem uso de Anti-inflamatórios não esteroides e que a maioria dos pacientes da clínica Escola foram os Idosos, por motivo de já terem sofrido algum AVC, contendo algumas sequelas, ou simplesmente por sentirem alguma dor em qualquer parte do corpo. Dessa forma, eles procuraram a Fisioterapia para poderem aliviar seus sintomas de Dores e/ou melhorar as sequelas do AVE.

Nas fichas cadastrais dos pacientes, tinha uma pergunta de como eles sentiam a respeito do tratamento realizado pela fisioterapia e foi demonstrado que 81% desses pacientes sentiam melhores a respeito desse tratamento, manifestando-se a efetividade da fisioterapia.

## REFERÊNCIAS


1. AMERICAN SOCIETY OF HEALTH SYSTEM PHARMACISTS. **Suggested definitions and relationships among medication misadventures, medication errors, adverse drug events, and adverse drug reactions**. Am. J. Hosp. Pharm., v. 55, p. 165-166, 1998.

2. BATLOUNI, M. **Anti-inflamatórios não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cerebrovasculares e renais**. Arq. Bras. *Cardiol,.* v. 94, n. 4, p. 556-563, 2010.

3. CASTRO, C. G. S. O. **Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas**. Rio de Janeiro: *Fiocruz*, p. 92, 2000.

4. GLOBO. **Confira a lista dos 10 medicamentos mais vendidos do país. 2013**. Disponível em: <http://oglobo.globo.com/sociedade/saude/confira-lista-dos-10-medicamentos-mais-vendidos-do-pais-7338894>. Acesso em: 19 de ago de 2016.

5. GOODMAN & GILMAN. **As bases Farmacológicas da Terapêutica**, 9º ed. Mc GRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S. A. DE C. V., 1996, RJ

6. LEITE, S. N.; VIEIRA, M.; VEBER, A. P. **Estudos de utilização de medicamentos: uma síntese de artigos publicados no Brasil e América Latina.** *Ciência & Saúde Coletiva*, s. 13, p. 793-802, 2008.

7. LIMA, G. B.; et al. **Avaliação da utilização de medicamentos armazenados em domicílios por uma população atendida pelo PSF**. Rev. Bras. Farm., v. 89, n. 2, p. 146-149, 2008.

8. MAZZOLA, D.; et al. **Perfil dos pacientes acometidos por acidente vascular encefálico assistidos na clínica de fisioterapia neurológica da universidade de passo fundo**. RBPS, v. 20, n. 1, p. 22-27, 2007.

9. MELO, D. O.; RIBEIRO, E.; STORPIRTIS, S. **A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 42, n. 4, out./dez., 2006

10. MENDES, R. T.; et al. **Inibição seletiva da ciclo-oxigenase-2: riscos e benefícios**. Rev. Bras. *Reumatol.,* v. 52, n. 5, p. 774-782, 2012.

11. MENEGAZZO, I. R.; PEREIRA, M. R.; VILLALBA, J. P. **Levantamento epidemiológico de doenças relacionadas à fisioterapia em uma Unidade Básica de Saúde do município de Campinas**. Health Sci Inst., v. 28, n. 4, p. 348-51, 2010.

12. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. **Selección de medicamentos essenciales**. Geneva, OMS - *Serie de informes técnicos*. n. 615, p. 36, 1977.

13. ORLANDI, A. C.; et al. **Melhora da dor, do cansaço e da qualidade subjetiva do sono por meio de orientações de higiene do sono em pacientes com fibromialgia**. Rev. Bras. Reumatol. São Paulo, v. 52, n. 5, Sept./Oct. 2012.

14. RANG, H. P.; et al. **Rang & Dale Farmacologia**. Rio de Janeiro: *Elsevier,* p. 768, 2011.

15. SCALZO, P. L.; et al. **Qualidade de vida em pacientes com Acidente Vascular Cerebral: clínica de fisioterapia.** Puc Minas Betim. Rev Neurocienc, v. 18, n. 2, p. 139-144, 2010.

16. SCHALLENBERGER, J. B.; PLETSCH, M. U. **Riscos do uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroidais (aines).** XXII Seminário de Iniciação Científica, campus Ijui, Santa Rosa, Panambi e Três Passos, 2014. Disponível em: <https://revistas.unijui.edu.br/index.php/salaoconhecimento/article/download/3490/2890>. Acesso em 19 de ago de 2016.

17. SILVA, E. S.; et al. **Perfil sociodemográfico** e clínico dos idosos atendidos na clínica escola da **ufpi**, período de 2012/2013. S A N A R E, v.14, s. 1, 2015.

18. VOSVERAU, M. Z. S.; et al. **Consumo de medicamentos entre adultos na área de abrangência de uma Unidade de Saúde da Família**. Ciência & Saúde Coletiva, v. 16, s. 1, p. 1629-1638, 2011.

# CAPÍTULO 12

# TRATAMENTO MEDICAMENTOSO PARA CARCINOMA DE CÉLULA DE MERKEL: REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS

*Data de aceite: 26/10/2021*
*Data de submissão: 11/10/2021*

**Yuri Borges Bitu de Freitas**
Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Goiânia – Goiás
http://lattes.cnpq.br/1656337426176041

**Laura Feitoza Barbosa**
Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Goiânia – Goiás
http://lattes.cnpq.br/9080184497805092

**Isabel Cristina Borges de Menezes**
Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Goiânia – Goiás
http://lattes.cnpq.br/2764599930685746

**Natália Ribeiro Silvério**
Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Goiânia – Goiás
http://lattes.cnpq.br/6873333735498690

**Bruna Noronha Roriz**
Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Goiânia – Goiás
http://lattes.cnpq.br/1631204262639324

**Vitor Silva Evangelista**
Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Goiânia – Goiás
http://lattes.cnpq.br/6185398971394443

**Júlia de Oliveira Souza Teixeira**
Universidade de Rio Verde
Rio Verde – Goiás
http://lattes.cnpq.br/1564662631374570

**Júlia Holer Naves Ribeiro**
Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Goiânia – Goiás
http://lattes.cnpq.br/2438684716067453

**Marília Teixeira de Moraes**
Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Goiânia – Goiás
http://lattes.cnpq.br/0224519246294589

**Eduarda de Soares Libânio**
Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Goiânia – Goiás
http://lattes.cnpq.br/0319502614072978

**Maria Antônia da Costa Siqueira**
Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Goiânia – Goiás
http://lattes.cnpq.br/5696374695408653

**Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva**
Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Goiânia – Goiás
http://lattes.cnpq.br/4256300529988960
https://orcid.org/0000-0003-0645-3599

**RESUMO:** INTRODUÇÃO: O carcinoma de células de Merkel é uma neoplasia cutânea relacionada à elevada malignidade, com recorrência de metástases linfonodais, que acometem cerca de 40% dos doentes e cujo tratamento se subordina à fase evolutiva do tumor e da histopatologia, o que pode ser feito por excisão cirúrgica ampla, radioterapia adjuvante, quimioterapia e radioterapia pós-cirúrgica. OBJETIVOS: Avaliar as terapias medicamentosas disponíveis para o tratamento

do carcinoma de células de Merkel. METODOLOGIA: Revisão sistemática da literatura, com a seleção de artigos científicos, nas bases de dados PubMed e Medline, utilizando os descritores *MeSH*/DeCS: "*drug therapy AND Merkel cell carcinoma*". Foram encontrados 767 artigos originais, após aplicação dos filtros e eliminação dos artigos não condizentes, foram incluídos 15 artigos. RESULTADOS: O Avelumabe apresentou resposta durável, sobrevida livre de progressão, segurança e tolerabilidade, sem mortes relacionadas ao tratamento ou efeitos adversos de grau 4. O Pembrolizumabe demonstrou controle tumoral durável, perfil de segurança, geralmente, gerenciável e sobrevivência geral, com ocorrência de efeitos adversos. O Nivolumabe se relacionou a efeitos adversos em quase 50% dos pacientes em estudo e eventos de grau 3-4, em menos de 10% dos pacientes, sem toxicidades inesperadas. O Cabozantinibe não demonstrou atividade contra carcinoma de células de Merkel. O Utomilumabe foi associado à evidência preliminar de atividade antitumoral. O IMGN901 apresentou perfil de tolerabilidade aceitável e efeitos adversos, como: fadiga, neuropatia, dor de cabeça ou sintomas semelhantes aos de meningite, dor no peito, dispneia e mialgias. CONCLUSÃO: O Avelumabe tem impacto importante na vida dos pacientes, pois aumentou a sobrevida e reduziu o tamanho dos tumores; o Pembrolizumabe também apresentou controle tumoral eficiente e aumento da sobrevida, contudo, muitos pacientes apresentam efeitos adversos. Por fim, Nivolumabe, o Utomilumabe e o IMGN901 se mostraram como possíveis alternativas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Carcinoma de Célula de Merkel; Tratamento Farmacológico; Nivolumabe; Efeitos Adversos; Antineoplásicos.

## DRUG THERAPY FOR MERKEL CELL CARCINOMA: A SYSTEMATIC REVIEW OF CLINICAL TRIALS

**ABSTRACT:** INTRODUCTION: Merkel cell carcinoma is a cutaneous neoplasm related to high malignancy, with recurrence of lymph node metastasis, which affects about 40% of patients and whose treatment is subordinated to the evolutionary stage of the tumor and histopathology, which can be done by wide surgical excision, adjuvant radiotherapy, chemotherapy and post-surgical radiotherapy. OBJECTIVES: To evaluate the drug therapies available for the treatment of Merkel cell carcinoma. METHODS: Systematic literature review, with selection of scientific articles, in the databases PubMed and Medline, using the MeSH/DeCS descriptors: "drug therapy AND merkel cell carcinoma". A total of 767 original articles were found and, after applying the filters and eliminating the non-matching articles, 15 articles were included. RESULTS: Avelumab showed durable response, progression-free survival, safety and tolerability, with no treatment-related deaths or grade 4 adverse effects. Pembrolizumab demonstrated durable tumor control, generally manageable safety profile, and overall survival with occurrence of adverse effects. Nivolumab was related to adverse effects in almost 50% of study patients and grade 3-4 events in less than 10% of patients, with no unexpected toxicities. Cabozantinib demonstrated no activity against Merkel cell carcinoma. Utomilumab was associated with preliminary evidence of antitumor activity. IMGN901 showed acceptable tolerability profile and adverse effects such as: fatigue, neuropathy, headache or meningitis-like symptoms, chest pain, dyspnea and myalgias. CONCLUSION: Avelumab has an important impact on patients' lives as it increased survival and reduced tumor size. Pembrolizumab also showed efficient tumor control and increased survival, however, many

patients have adverse effects. Nivolumab, Utomilumab, and IMGN901 have been shown as possible alternatives.
**KEYWORDS:** Merkel Cell Carcinoma; Drug Therapy; Nivolumab; Adverse Drug Event; Antineoplastic Agents.

## INTRODUÇÃO

O carcinoma de células de Merkel (CCM) é uma rara e agressiva neoplasia cutânea primária neuroendócrina, associada ao acúmulo de mutações de DNA induzidas por UV, integração clonal de poliomavírus de células de Merkel (MCPyV) e a imunossupressão (KAUFMAN et al., 2018).

Nesse sentido, esse tumor é mais comum em idosos, com idade média, no diagnóstico, de 75 a 79 anos, apresentando-se com nódulos subcutâneos da cor da pele, ou eritematosos, ou violáceos, ou vermelho-acastanhados, de crescimento rápido. Ademais, podem se manifestar, como: massas exofíticas ulceradas e sangrantes, recobertas por crostas. As localizações habituais são a cabeça, particularmente, face e pescoço e, raramente, nádegas e extremidades (RIVITTI, 2014). O tumor é formado por massas tumorais localizadas na derme, compostas por células monomorfas, com núcleos redondos ou ovais e escasso citoplasma. Observa-se grande quantidade de mitoses relacionada à elevada malignidade, expressa na recorrência de metástases nos linfonodos regionais e à distância, no fígado, nos ossos e nos pulmões, que acometem cerca de 40% dos doentes (CARNEIRO, 2013).

O tratamento se subordina à fase evolutiva do tumor e da histopatologia. No caso de lesão localizada, o método de excisão cirúrgica ampla é preferível, sendo realizado de 1 a 2 cm de margem, chegando até fáscia ou periósteo ou cirurgia micrográfica de Mohs (CMM), para certeza da retirada completa da lesão. Não obstante, a pesquisa do linfonodo sentinela, devido às frequentes metástases, para esse sítio, é imprescindível. A radioterapia adjuvante é, geralmente, indicada caso haja metástases para os linfonodos, na qual, haverá esvaziamento ganglionar radical. Por fim, no caso de metástase à distância ou estágio, pode-se utilizar quimioterapia (HOFF; KATZ, 2013).

Buscando reduzir a alta taxa de recorrência, que tem tempo médio de 8 meses, com 90% de recorrência até o segundo ano, e aumentar a sobrevida, a radioterapia pós-cirúrgica também pode ser aplicada no tumor. Caso seja utilizada, recomenda-se o uso de etoposide, em combinação com cisplatina, ou carboplatina ou ciclofosfamida, em combinação com doxorrubicina, e vincristina, sendo as taxas de resposta objetiva (ORRs) relativamente altas (HOFF e KATZ, 2013). Em contrapartida, a duração da resposta é curta e as vantagens de aumento da sobrevida ainda não foram relatadas. Em idosos, de idade muito avançada, a escolha poderá ser o topotecan. Devido a baixa durabilidade no efeito da quimioterapia, estudos sobre tratamentos alternativos têm se ampliado (CARNEIRO, 2013).

O acompanhamento também é fundamental, principalmente, nos primeiros dois anos de diagnóstico. O exame total da pele e linfonodos regionais deve ser realizado: a cada 1 a 3 meses, no primeiro ano; 3 a 6 meses, no segundo ano; e, anualmente, após esse período (HOFF; KATZ, 2013).

## OBJETIVO

Avaliar as terapias medicamentosas disponíveis para tratamento do carcinoma de célula de Merkel.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, desenhada conforme os critérios da estratégia PICO, acrônimo que representa: população, intervenção, comparação e desfecho, para elaboração da pergunta norteadora da pesquisa: “Qual é a efetividade dos diferentes tratamentos medicamentosos disponíveis para carcinoma de célula de Merkel?”.

Nesse sentido, consoante os parâmetros supramencionados, a população ou problema desta pesquisa se refere ao carcinoma de célula de Merkel, a intervenção é de caráter diagnóstico, a comparação é de não intervenção, em razão do desenho do trabalho, e o desfecho esperado é a elucidação dos aspectos genéticos mais relevantes para o contexto apresentado.

A partir disso, realizou-se busca nas bases de dados: PubMed e Medline, utilizando os mediante os descritores *MeSH*/DeCS: “*drug therapy AND Merkel cell carcinoma*”.

Outrossim, para o desenvolvimento da pesquisa, foram selecionados todos os artigos escritos nos idiomas: inglês, português e espanhol, completos, indexados, que estavam relacionados com o tratamento medicamentoso e o carcinoma de célula de Merkel, independentemente da idade e do gênero, e que foram publicados entre março de 2011 e março de 2021, quando foi realizada última busca. Por fim, foram, ainda, utilizados, os filtros: “*full text*”, “*clinical trial*” e “*10 years*”, na PubMed.

Isso posto, de 489 artigos advindos da pesquisa original na PubMed e 278 na Medline, da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), sem filtros. Foram considerados elegíveis para a avaliação: 26 artigos da PubMed e 28 da Medline, dos quais, 39 foram excluídos por não serem condizentes com a pergunta norteadora. Desta forma, foram incluídos para a análise qualitativa, 15 artigos que constituíram esta revisão.

## RESULTADOS

Ao que tange às terapias medicamentosas dos carcinomas de célula de Merkel, por muito tempo, foi preconizada a quimioterapia, no entanto, novas opções terapêuticas surgiram. Dentre elas, são destacados: avelumabe, pembrolizumabe, nivolumabe,

cabozantinibe, utomilumabe e IMGN901.

O avelumabe, anticorpo anti-ligante de morte celular programada 1 (PD-L1), é uma nova opção terapêutica, para o CCM avançado, e tem apresento resposta durável, sobrevida livre de progressão, segurança e tolerabilidade, sendo que não ocorreram mortes relacionadas ao tratamento ou efeitos adversos de grau 4 (KAUFMAN et al., 2016). Em 50% dos pacientes de um estudo clínico, estiveram presentes os seguintes efeitos adversos: linfopenia, aumento da creatina fosfoquinase, aumento da aminotransferase e aumento do colesterol no sangue (KAUFMAN et al., 2016). Ainda que em poucos casos ocorram efeitos adversos, esse medicamento apresenta resultados de sobrevida promissores e sugere benefício potencial de longo prazo, em relação ao funcionamento físico, fadiga, energia e dor, não relatado anteriormente com a quimioterapia (BHARMAL et al., 2018; KAUFMAN et al., 2018).

Esse medicamento teve impacto clinicamente significativo na sobrevida em pacientes, com CCM, previamente tratado, cujos tumores responderam na semana 7 ou 13, contra aqueles cujos tumores não responderam. Ademais, as probabilidades de sobrevivência foram, consideravelmente, maiores em 6, 12 e 18 meses, em pacientes com resposta objetiva, do que em pacientes sem resposta (D'ANGELO et al., 2019). Observou-se também a diminuição de 30% no tamanho do tumor, uma vez que o avelumabe retarda a progressão da doença, prolongando a qualidade de vida (KAUFMAN et al., 2018). Por outro lado, houve um estudo que não relatou nenhuma deterioração ou melhora em sua experiência de efeitos colaterais do tratamento e impacto em suas atividades de vida diária, durante o curso do ensaio, ao receber a administração de avelumabe (BHARMAL et al., 2018).

O pembrolizumabe demonstrou controle tumoral durável, perfil de segurança, geralmente, gerenciável e sobrevivência geral favorável, em comparação com dados históricos de pacientes tratados com quimioterapia de primeira linha, apresentando-se como terapia promissora (LIPSON, 2016; NGHIEM et al., 2019). Em um estudo clínico, foi descrito em 70% dos pacientes a ocorrência de efeitos adversos, dentre eles: resposta imune, fadiga de grau 1, eritema, hipotireoidismo, gastrite, pneumonite, náusea, prurido, diminuição do apetite e perda de peso. A melhor resposta desse medicamento foi a resposta estável, sendo ele bem tolerado e associado à atividade antitumoral durável (PATNAIK et al., 2015).

O nivolumabe, bem como o pembrolizumabe, se apresentou como uma terapia promissora (LIPSON, 2016). Está relacionado a efeitos adversos em quase 50% dos pacientes, em estudo e eventos de grau 3-4, em menos de 10% dos pacientes, sem toxicidades inesperadas. Além disso, nenhum paciente com resposta patológica completa teve recidiva do tumor, durante a observação (TOPALIAN et al., 2021).

O cabozantinibe, por sua vez, não demonstrou atividade contra o CCM (RABINOWITS et al., 2018). Em contrapartida, o utomilumabe foi associado à evidência preliminar de

atividade antitumoral (SEGAL et al., 2018). Por fim, o IMGN901 apresentou perfil de tolerabilidade aceitável e efeitos adversos que incluíram: fadiga, neuropatia, dor de cabeça ou sintomas semelhantes aos de meningite, dor no peito, dispneia e mialgias (SHAH et al., 2016).

## DISCUSSÃO

Como visto, o carcinoma de célula de Merkel é uma rara e agressiva neoplasia cutânea primária neuroendócrina, que pode ser associada ao acúmulo de mutações de DNA induzidas por UV, à integração clonal de poliomavírus de células de Merkel (MCPyV) e à imunossupressão (KAUFMAN et al., 2018). Do tratamento, tem-se a excisão cirúrgica, em casos onde a lesão localizada, com a pesquisa do linfonodo sentinela e a radioterapia auxiliar, caso se observe metástase linfonodal, e, por fim, a quimioterapia, quando se observa metástase ampla. (HOFF; KATZ, 2013). No entanto, a alta taxa de recorrência e a busca por tratamentos menos invasivos levaram à descoberta de novas formas terapêuticas, como: o avelumabe, o pembrolizumabe, o nivolumabe, o cabozantinibe, o utomilumabe e o IMGN901.

Quando se discute o avelumabe, observa-se que o medicamento apresenta sobrevida e potencial benefício, a longo prazo, quando se trata de funcionamento físico, fadiga e dor, o que não era relatado com outros métodos terapêuticos (BHARMAL et al., 2018; KAUFMAN et al., 2018). Além disso, na maioria dos pacientes estudados, o medicamento desenvolveu resposta durável, com sobrevida livre de progressão e tolerabilidade e, nos pacientes que apresentaram efeitos adversos, os benefícios observados, pelo uso do medicamento, ainda se mostram mais vantajosos que a quimioterapia (KAUFMAN et al., 2016).

O avelumabe, por ser um anticorpo anti-ligante de morte celular programada 1(PD-L1), se mostrou capaz de retardar a progressão da doença, como foi observado em um estudo que relatou uma diminuição de 30%, na redução do tamanho do tumor, com notável melhora da qualidade de vida dos pacientes (KAUFMAN et al., 2016; KAUFMAN et al., 2018). Contudo, o medicamento não foi capaz de conter a progressão da doença, em todos os casos, como visto em um estudo, de 2018, onde não foi relatada melhora relacionada aos efeitos adversos ou no desenvolvimento da doença, após o uso a curto prazo do avelumabe (BHARMAL et al., 2018).

Em relação ao pembrolizumabe, esse fármaco se mostrou importante método terapêutico ao apresentar taxas satisfatórias de resposta objetiva, em pacientes com tumores positivos para poliomavírus de células de Merkel (LIPSON, 2016; NGHIEM et al., 2019). Assim, fazendo uma comparação histórica entre a utilização da quimioterapia de primeira linha e o pembrolizumabe, constatou-se que esse último apresentou controle tumoral durável, com seu perfil de segurança, geralmente, gerenciável e aumento da taxa de sobrevida de sobrevida de livre progressão (LIPSON, 2016; NGHIEM et al., 2019). Porém,

apesar de suas características benéficas mencionadas, o pembrolizumabe demonstrou, em 70% dos pacientes que fizeram seu uso, efeitos adversos, como: resposta imune, fadiga de grau 1, eritema, hipotireoidismo, gastrite, náuseas, prurido, diminuição do apetite, perda de peso e pneumonite, o que indica a necessidade de planejamento prévio para a manutenção de tais efeitos, caso seja escolhido esse método terapêutico (PATNAIK et al., 2015).

Outro fármaco utilizado, como forma terapêutica e respostas positivas, foi o nivolumabe (LIPSON, 2016). Os estudos que analisaram a utilização do nivolumabe e do pembrolizumabe tiveram como resultado: a ausência de resposta patológica completa e a recidiva do tumor, durante todo o percurso da pesquisa. Dessa forma, o CCM é uma doença que expressa diversos fatores que possibilitam sua alta carga mutacional, surgindo a necessidade de avaliar a eficácia do nivolumabe e do pembrolizumabe, para bloquear a via PD-1 (TOPALIAN et al., 2021).

Devido ao fato do cabozantinibe ser um inibidor de múltiplos receptores tirosina quinases: VEGFR-1, VEGFR-2 e VEGFR-3 (VEGFRTKIs), em teoria, pode-se esperar que esse mecanismo bloqueador de angiogênese tenha um efeito sobre tumores vasculares, como o CCM, que é conhecido por expressar VEGFR-2 (CASSLER et al, 2016). Além disso, um relato de séries de casos destacou a possibilidade de benefício clínico, com o uso de VEGFRTKIs, no CCM. Visto que, esse medicamento apresentou controle prolongado da doença, por vários meses, com boa tolerabilidade, o que permitiu uma ponte para a imunoterapia, que, nesse caso, não estava disponível para o tratamento do CCM, no momento de sua apresentação inicial. Esse estudo também apontou alguns efeitos colaterais do cabozantinibe, como: diarreia, cólicas abdominais, hipertensão e fraqueza muscular nas extremidades inferiores, sendo esses atribuídos à estenose espinhal (TARABADKAR et al, 2018).

Quanto ao utomilumabe, percebeu-se que ele foi bem tolerado, ativo e apresentou respostas duráveis (duração >6 meses), tanto como agente único, quanto em combinação com o pembrolizumabe, em pacientes com CCM. O tratamento com utomilumabe foi associado a um perfil de segurança favorável, sem toxicidades limitantes da dose e sem mortes relacionadas com o tratamento, nas doses avaliadas, e os eventos adversos emergentes do tratamento foram, em sua maioria, leves ou moderados (GOPAL et al, 2020). Nessa mesma perspectiva, outro estudo demonstrou que a combinação do utomilumabe com o pembrolizumabe apresentou atividade antitumoral profunda e durável, em pacientes com malignidades sólidas avançadas. Entretanto, como o pembrolizumabe é ativo, como um agente único, em várias doenças malignas, a contribuição do utomilumabe, para a atividade antitumoral observada, não pôde ser determinada nesse estudo (TOLCHER et al, 2017).

Ademais, quanto ao IMGN901, os ensaios clínicos, de fase inicial, demonstraram segurança, tolerabilidade e atividade clínica, quando usado sozinho e em combinação contra doenças CD56-positivas. Sendo a CD56 expressa no CCM e em outros tumores, mas também está presente em alguns tecidos normais (WOOD et al, 2013).

## CONCLUSÃO

O carcinoma de célula de Merkel é uma doença singular e potente, uma neoplasia de pele primaria neuroendócrina. Diante disso, o intuito do presente estudo foi verificar as terapias medicamentosos disponíveis para o tratamento do CCM, uma vez que o tratamento cirúrgico traz recidivas, em alguns casos (CARNEIRO, 2013).

Neste contexto, o avelumabe apresentou impacto importante na vida dos pacientes, pois aumentou a sobrevida e reduziu o tamanho dos tumores, não obstante, não foi capaz de incluir a progressão da doença. Ademais, o pembrolizumabe acarretou controle tumoral eficiente e sobrevida, entretanto, muitos dos pacientes apresentam efeitos adversos. Outros fármacos, o nivolumabe e o pembrolumabe, demostraram terapia alternativa, e nenhum dos indivíduos, que os utilizou, apresentou remissão da doença, enquanto fazia uso. Por fim, o utumilumabe mostrou atividade antitumoral.

Em vista disso, os principais achados foram concernentes aos seguintes medicamentos: avelumabe, pembrolizumabe, nivolumabe, utomilumabe e IMGN901. Embora tenha se verificado que o tratamento farmacológico é uma alternativa para associação com outros tratamentos, no combate da doença, ainda são necessárias mais pesquisas na área, para preencher lacunas, como: a quantidade padrão da dose e os efeitos a longo prazo (HOFF; KATZ, 2013).

## REFERÊNCIAS


BHARMAL, M. et al., Comparative effectiveness of avelumab versus chemotherapy in Merkel cell carcinoma: innovative use of patient insights. **J Comp Eff Res**, V. 7, N. 9, P. 81-890, 2018.

BHARMAL, Murtuza et al. How to address the challenges of evaluating treatment benefits-risks in rare diseases? A convergent mixed methods approach applied within a Merkel cell carcinoma phase 2 clinical trial. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 13, n. 1, p. 1-10, 2018.

CARNEIRO, Coracy et al . Carcinoma de células de Merkel: apresentação clínica, fatores prognósticos, tratamento e sobrevida de 32 pacientes. **Rev. Bras. Cir. Plást**., São Paulo , v. 28, n. 2, p. 196-200, Junho 2013.

CASSILER, N. M.; MERRILL, D.; BICHAKJIAN, C. K.; BROWNELL, I. Merkel Cell Carcinoma Therapeutic Update. **Curr Treat Options Oncol**. 17(7): 36; July 2016.

D’ANGELO S. P. et al., Early objective response to avelumab treatment is associated with improved overall survival in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. **Cancer Immunol Immunother**, V. 68, N. 4, P. 609-618, 2019.

GOPAL, A. K. et al. First-in-Human Study of Utomilumab, a 4-1BB/CD137 Agonist, in Combination with Rituximab in Patients with Follicular and Other CD20þ Non-Hodgkin Lymphomas. **Clin Cancer Res**; 26(11) June 1, 2020.

HOFF, Paulo Marcelo Gehm; KATZ, Artur. **Tratado de oncologia**. São Paulo, SP: Atheneu, 2013.

KAUFMAN, H. L. et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. **The Lancet Oncology**, v. 17, n. 10, p. 1374–1385, 2016.

KAUFMAN, Howard L. et al. Nonprogression with avelumab treatment associated with gains in quality of life in metastatic Merkel cell carcinoma. **Future Oncology**, v. 14, n. 3, p. 255-266, 2018.

KAUFMAN, Howard L. et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after≥ 1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. **Journal for immunotherapy of cancer**, v. 6, n. 1, p. 1-7, 2018.

LANITIS, Tereza et al. Survival analysis in patients with metastatic merkel cell carcinoma treated with Avelumab. **Advances in therapy**, v. 36, n. 9, p. 2327-2341, 2019.

NGHIEM, P. et al. Durable tumor regression and overall survival in patients with advanced Merkel cell carcinoma receiving pembrolizumab as first-line therapy. **Journal of Clinical Oncology**, v. 37, n. 9, p. 693–702, 2019.

NGHIEM, Paul T. et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 26, p. 2542-2552, 2016.

PATNAIK, Amita et al. Phase I study of pembrolizumab (MK-3475; anti–PD-1 monoclonal antibody) in patients with advanced solid tumors. **Clinical cancer research**, v. 21, n. 19, p. 4286-4293, 2015.

RABINOWITS, Guilherme et al. Cabozantinib in patients with advanced Merkel cell carcinoma. **The oncologist**, v. 23, n. 7, p. 814, 2018.

RIVITTI, Evandro A. **Manual de Dermatologia Clínica de Sampaio e Rivitti**. Porto Alegre: Artes Médicas, 2014.

SEGAL, N. H. et al., Phase I Study of Single-Agent Utomilumab (PF-05082566), a 4-1BB/CD137 Agonist, in Patients with Advanced Cancer. **Clin Cancer Res**, V. 24, N. 8, P. 1816-1823, 2018.

SHAH, Manisha H. et al. Phase I study of IMGN901, a CD56-targeting antibody-drug conjugate, in patients with CD56-positive solid tumors. **Investigational new drugs**, v. 34, n. 3, p. 290-299, 2016.

TARABADKAR, E. S. et al. Clinical Benefit from Tyrosine Kinase Inhibitors in Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Case Series of 5 Patients. **Am J Case Rep**; 19: 505-511; 2018.

TOLCHER, A. W. et al. Phase Ib Study of Utomilumab (PF-05082566), a 4-1BB/CD137 Agonist, in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) in Patients with Advanced Solid Tumors. **Clin Cancer Res**; 23(18) September 15, 2017.

TOPALIAN, Suzanne L. et al. Neoadjuvant nivolumab for patients with resectable Merkel cell carcinoma in the CheckMate 358 trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 38, n. 22, p. 2476-2487, 2020.

WOOD, A. C. et al. Initial Testing (Stage 1) of the Antibody-Maytansinoid Conjugate, IMGN901 (Lorvotuzumab Mertansine), by the Pediatric Preclinical Testing Program. **Pediatr Blood Cancer**; 60(11): 1860–1867; November 2013.

# CAPÍTULO 13

# USO DA PLANTA MEDICINAL ERVA-DE-SÃO-JOÃO (Hypericum perforatum) NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

*Data de aceite: 26/10/2021*
*Data de submissão: 10/10/2021*

**Beatriz Vidal da Silva**
Centro Universitário do Vale do Ipojuca-Unifavip Wyden
Caruaru- Pernambuco
http://lattes.cnpq.br/1743352127142756

**Bruna Rafaela Dias Bento**
Centro Universitário do Vale do Ipojuca-Unifavip Wyden
Caruaru- Pernambuco
http://lattes.cnpq.br/1871440810157773

**João Paulo de Melo Guedes**
Centro Universitário do Vale do Ipojuca-Unifavip Wyden
Caruaru- Pernambuco
http://lattes.cnpq.br/4100570909591475

**RESUMO:** O Brasil possui a maior taxa de pessoas com depressão na América Latina e a tendência é aumentar ainda mais nos próximos anos. Para esse tipo de doença existe diversos tipos de tratamentos fisiológicos, porém, uma utilização errada desses medicamentos pode acarretar em graves problemas à saúde. Portanto, existe a necessidade de incluirmos uma terapia menos agressiva ao paciente, surge a possibilidade de utilizamos a planta medicinal "Hyperium perforatum", pois ela possui compostos biologicamente ativos responsáveis por esta ação. Essa utilização vem mostrando pontos positivos no tratamento da depressão, até mesmo em casos de depressão mais grave, o maior ponto positivo em utilizar plantas medicinais é o tratamento menos nocivos ao organismo.
**PALAVRAS-CHAVE:** Plantas medicinais, depressão, Hyperium perforatum.

## USE OF THE MEDICINAL PLANT SAINT JOHN'S HERB (Hypericum perforatum) IN THE TREATMENT OF DEPRESSION

**ABSTRACT:** Brazil has the highest rate of people with depression in Latin America and the tendency is to increase even more in the coming years. For this type of disease there are several types of physiological treatments, however, a wrong use of these drugs can lead to serious health problems. Therefore, there is a need to include a less aggressive therapy for the patient. The possibility arises of using the medicinal plant "Hyperium perforatum", as it has biologically active compounds responsible for this action. This use has shown positive points in the treatment of depression, even in cases of more severe depression. The biggest positive point in using medicinal plants is the less harmful treatment to the body.
**KEYWORDS:** Medicinal plants, depression, Hyperium perforatum.

## 1 I INTRODUÇÃO

Conforme o instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo (USP), a depressão é uma doença que vai ser diagnosticada de acordo com o parecer de um psiquiatra, de

acordo com presença de alguns sintomas e mudanças que irão aparecer com um certo tempo, frequência e também intensidade. Algumas dessas mudanças seriam, agitação, mudança no apetite, perca de sono, culpa excessiva, pensamentos de mortes e etc.

O instituto ainda afirma que o tratamento da depressão ele vai de acordo com aspectos biológicos, psicológicos e sociais do paciente, cada paciente necessita de uma avaliação individual. Temos uma ampla opção de tratamento e cada paciente deve ser orientado a seguir tal tratamento de acordo com a melhor abordagem terapêutica.

A depressão é um transtorno psiquiátrico cuja prevalência é estimada em torno de 3% a 5% da população geral (FERREIRA et al, 2015). Apresenta-se como um transtorno de humor crônico e recorrente, que acarreta problemas na qualidade de vida dos pacientes e também de seus familiares. Caracteriza-se por sentimento de tristeza, culpa, pessimismo, perda de apetite, dificuldade de concentração, diminuição da libido e aumento da irritabilidade (RIBEIRO et al, 2014).

De acordo com Viana (2011) e Ferreira (2014) Os fitoterápicos constituem atualmente uma classe de medicamento com grande potencial de desenvolvimento no Brasil, o crescente uso de plantas medicinais pela população brasileira e por profissionais da saúde estimulam áreas como a farmacognosia na investigação e no desenvolvimento de produtos com intuito de implementar medidas curativas.

Conforme Elinéia Neves (2014), pode ser identificado no uso da automedicação de medicamentos fitoterápicos um alvo fácil, pois até mesmo a falta de conhecimento de um uso com qualidade de alguns profissionais pode acarretar nessa complicação. É visto que, uma boa parte da população possui informações mínimas que sejam necessárias para um uso correto desses medicamentos, então torna-se importante demonstrar que o uso do fitoterápico também necessita passar por uma fase de risco e benefício.

Ela afirma que é importante citar que os fitoterápicos, além de ser medicamentos naturais, trazem benefícios para o usuário, como por exemplo o aumento da imunidade. Além de ser importante no tratamento da depressão, esses medicamentos são de grande eficácia em outras doenças, como doenças do sistema digestivo, doenças ligadas ao sistema imunológico e também, o foco do presente artigo, a depressão.

Medicamentos fitoterápicos são obtidos através da matéria-prima de plantas medicinais, são caracterizados por sua eficácia na amenização de sintomas ou cura de doenças (TEIXEIRA; SANTOS, 2011). Essa utilização está sendo considerada uma prática generalizada, com resultado de acúmulo secular de conhecimento sobre a ação dos vegetais por diversos grupos étnicos.

A erva-de-são-joão é uma planta medicinal que reconhecidamente tem uma ação psicotrópica considerável: estudos clínicos mostram que em depressões leves e moderadas a eficácia curativa equivale à de medicamentos sintéticos segundo Renato Chiovatto, (2011).

Esse tratamento com uso de fitoterápicos tem mostrado resultados positivos para

uma depressão leve, moderada e até mesmo mais grave. A maior vantagem de fazer o uso de uma planta medicinal é possuir menores efeitos nocivos ao organismo.

A planta medicinal citada acima, usada no tratamento da depressão, com o intuito de diminuir os sintomas causados nos pacientes, a sua ação provém da sinergia entre os constituintes das plantas, podendo ser eficaz em depressão de leve a moderada. É conhecida também como Erva de São João gera efeitos sobre a depressão quando ela aumenta a monoaminas na fenda sináptica, dependendo de vários fatores, como a intensidade que a doença se encontra, da composição e etc.

A Hypericum perforatum, se destaca pelo seu alto potencial medicinal, seus extratos orgânicos e aquosos de HP têm sido utilizados na medicina para tratamento e prevenção de diversas doenças. Essa espécie ainda pode ser muito eficaz em tratamento de desordem originadas no Sistema nervoso central, em especial na depressão. De acordo com Renato Chiovatto (2011), a planta tem sido utilizada principalmente no tratamento de depressão unipolar leve e moderada. Segundo os estudos, tem se mostrado promissores até mesmo para casos de depressão grave.

## 2 | METODOLOGIA

No presente trabalho foi realizado revisão literária do tipo narrativa que possibilitou o relato de outros artigos, a partir do desenvolvimento do pesquisador sobre como outros fizeram.

O estudo engloba artigos científicos publicados no período entre 2000 a 2021, sendo a pesquisa com base na coleta de artigos científicos acessados nas bases de dados, Eletronic Library Online (SCIELO), PUBMED, Google Acadêmico e o site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com contexto que configura o objeto de estudo, de modo que se cumpra o papel científico deste projeto, no sentido de alcançar os objetivos propostos.

O estudo foi desenvolvido com bases em pesquisa bibliográfica elaborado a partir de material já publicado, bancos de teses, dissertações de universidade, e revistas científicas e baseou-se em uma estratégia qualitativa de pesquisa. Contudo, os resultados serão apresentados de forma qualitativa, a partir de coleta de informações de fontes primárias e secundárias.

Os artigos que foram escolhidos abordam conteúdos sobre medicamentos fitoterápicos na depressão, as apresentações destes resultados podem ser acompanhadas de acordo com todo contexto que configura o objetivo de papel científico deste projeto, no sentido de alcançar os objetivos propostos.

## 3 I DEPRESSÃO

É notório que a depressão é um dos assuntos que vem tomando grande proporção e destaque nas ultimas décadas, e vem sendo um tema de grande importância em especial na área da psiquiatria. É classificada como um transtorno de humor, alguns desses seriam, agitação, mudança no apetite, perca de sono, culpa excessiva, pensamento de morte, irritabilidade, tristeza entre outras queixas somáticas, diante desses sintomas apresentados essa ´´doença´´ é diagnosticada pelo psiquiatra, e para o seu diagnostico devem-se levar em conta os sintomas psíquicos, fisiológicos e comportamentais.

A organização mundial de saúde reforça que a depressão será nos próximos anos um dos maiores problemas que a saúde pública terá que enfrentar, já se percebe no cotidiano o aumento de diagnósticos e de autodiagnóstico de depressão, somados ao crescente consumo de psicofármaco como os antidepressivos (MACHADO, FERREIRA, 2014). A OMS (2019) define depressão como um transtorno mental comum, conforme afeta 121 milhões de pessoas em todo o mundo. Quem mais vem sendo afetados nessa doença são os jovens e idosos.

A depressão é considerada um tipo de transtorno de humor que provoca alterações mentais, corporais e distúrbio do humor. Esse conjunto de sintomas chegam a durar semanas, meses e podem passar anos, eles alteram a capacidade do indivíduo de realizar suas atividades normais e também interfere de forma significativa na vida pessoal, social e profissional (FEITOSA; BOHRY; MACHADO, 2011).

É um transtorno de humor crônico e recorrente, que ocasiona forte impacto na qualidade de vida do paciente, também gerando na de seus familiares. É caracterizado por sentimento de tristeza, culpa, pessimismo, perda de apetite, dificuldade de concentração, diminuição da libido e aumento da irritabilidade (RIBEIRO et al., 2014). Prejudicando a função da mente, distorcendo a forma como a pessoa vivencia e entende a realidade. Este distúrbio compreende fatores cognitivos, comportamentais, fisiológicos, sociais, pode surgir como um sintoma de determinada doença, ora pode coexistir junto com outros estados emocionais e outras vezes pode aparecer como causa desses sofrimentos, e que pode ocorrer em todas as faixas etárias. (MIRANDA et al., 2013).

O diagnóstico da depressão é realizado mediante uma entrevista clínica, através da escuta atenta as queixas relatadas pelo paciente e a busca por sintomas que possam estar sendo negligenciados ou não verbalizados. Desenvolvendo uma investigação sobre a história do paciente, analisando os principais sintomas, frequência e duração (CABRAL et al., 2015).

## 4 I HYPERICUM PERFORATUM

### Aspectos botânicos

A Hypericum Perforatum (Erva-de-São-João) é uma planta herbácea, perene, pertencente à família Hypericaceae, originária da Europa, Ásia e Norte da África com propriedades antiinflamatória, antiviral e antidepressiva (Kitanov, 2001).

A planta apresenta-se sem pelos, com tamanho médio de 50 cm, pode atingir até cerca de 1 m. Composta por flores amarelas, pentâmeras e pequenas, nas flores a pequenos pontos escuros com uma pigmentação marrom-avermelhada cresce em áreas ensolaradas, secas e até arenosas de origem euro-asiática. As folhas contêm glândulas pequenas e translúcidas lembrando perfurações. Já as suas sementes são pequenas e alongadas de extremidades arredondadas sendo que expostas ao sol em temperaturas altas germinam após alguns dias. O caule é arredondado e a raiz tem consistência lenhosa e resistente que com o passar do tempo, fica ainda mais lenhosa, de cor amarelo-acastanhada e sua superfície é coberta por anéis de escamas. O gênero Hypericum apresenta mais de 450 espécies, sendo a H. perforatum a mais representativa em aparência e propriedades químicas (WALZBERG, 2010; ALVES et al., 2014).

### Plantas Psicoativas

O uso de plantas para fins terapêuticos é um dos métodos mais antigos para o tratamento de doenças. Os transtornos psiquiátricos como o da ansiedade e a depressão são patologias que também podem ser tratadas a base de plantas. Como Piper methysticum (kawa kawa) espécie com o maior número de estudos controlados envolvendo pacientes com transtornos de ansiedade, indicando atividade ansiolítica. Passiflora incarnata e Valeriana officinalis apresentaram atividade neurofarmacológica, indicada no tratamento da ansiedade e insônia. Erythrina mulungu (mulungu) com indicação para uso adulto em quadros leves de ansiedade e insônia, como calmante suave. O H. perforatum é um dos poucos antidepressivos naturais, sendo considerado como uma alternativa eficaz a outros agentes terapêuticos no tratamento da depressão, que é a planta de interesse abordada no trabalho (PEREIRA SILVA; PEREIRA SILVA, 2018;MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015.)

## 5 I CONSTITUINTES DA HYPERICUM PERFORATUM

A Hypercium Perforatum (Erva de São João) é usado como antidepressivo, tem sido comprovada sua eficácia em depressão suave e moderadamente severa, através de testes randomizados e/ou duplo-cegos realizados em humanos. A hiperforina é um dos principais constituintes do extrato da Hypericum Perforatum que está ligada com a modulação de canais iônicos, elevando assim os níveis extracelulares do aminoácido glutamato. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório no SNC e participa de muitas sinalizações celulares

excitatórias e de fenômenos plásticos vinculados à aprendizagem, a memória e a cognição (Lottermann, A. L., Ganzella, M., Boeck, C. R., & Vendite, D. A. (2003).

Dentre os constituintes químicos encontrados na Erva-de-São-João, encontramos a hipericina. Que é responsável pelo efeito antidepressivo da planta, a hipericina que tem sido estudada na possibilidade para elaboração de novos fármacos. A hipericina é considerada um dos compostos que contribui para este efeito medicinal encontrado na planta (Souza et al., 2006).

Hipericinas e hiperforinas são os principais responsáveis pela atividade antidepressiva da Erva-de-São-João pois inibem os transportadores que recapturam noradrenalina, serotonina e dopamina que são liberados na fenda sináptica dos neurônios (Peron et al., 2013). Atualmente, a hipericina que é produzida sinteticamente tem sido estudada como uma nova geração de fármacos para utilização em TFD (terapia fotodinâmica) e alguns resultados indicam que este fotossensibilizador pode induzir tanto a apoptose quanto a necrose de células tumorais (Perussi, 2007).

Alguns outros constituintes da Hypericum Perforatum são: Glicosídeos Flavonóides, biflavonas, proantocianidinas e fenilpropanos.

**Flavonóides:** Estão presente também os flavonoides, classe de compostos químicos que são um dos mais presentes nas plantas, sendo identificado tanto no estado livre como glicosídeos. As flavanonas, os flavonóis, flavonas e as isoflavonas são as fundamentais classes pertencentes aos flavonoides. A eles foram designadas várias funções, como compostos antimicrobianos, propriedades antioxidantes, atividades antitumorais e anti-inflamatórias. Portanto os flavonoides são um grupo de compostos naturais com muitos efeitos biológicos. (JESUS e CUNHA 2012; BORRELLI e IZZO, 2002).

## 6 | AÇÃO FARMACOLÓGICA DA HYPERICUM PERFORATUM

A H. perforatum é uma planta medicinal que tem reconhecida ação psicotrópica, os estudos clínicos mostram que em depressões leves e moderadas a eficácia curativa equivale a de medicamentos convencionais. Na Alemanha, durante o ano de 1997, foi o antidepressivo mais utilizado, com 3,7 milhões de prescrições, quatro vezes mais do que a quantidade prescrita para a fluoxetina, assim representando mais de 25% do total dos antidepressivos prescritos. (RODRIGUES; MENDONÇA; PAULA, 2006; WALZBERG, 2010).

Através da análise de preparações farmacêuticas contendo H. performatum observa-se a presença de diversos constituintes, tais como a hiperforina, hipericina e diferentes flavonoides, e que sua eficácia baseia-se não apenas em um de seus metabolitos, mas sim no conjunto deles. Por tanto o efeito antidepressivo do extrato não depende exclusivamente da presença de hiperforina ou hipericina, mas da presença de seus diferentes constituintes químicos (PETZSCH, 2009; ROZICKI, PERGHER, BATTISTA, 2014).

Quanto ao seu mecanismo de ação, de acordo com a literatura o H. perforatum está envolvido na inibições de MAO, COMT (Catecol O-Metiltransferase), inibição da receptação de GABA (Ácido gama-aminobutírico), na modulação da produção de citocinas (inibição da expressão da interleucina-6), expressão de receptores serotoninérgicos e o eixo hipotálamo- pituitárioadrenal. Portanto o mais provável é que o efeito farmacológico ocorra através de várias vias de sinalização distintas (ALVES. Et al., 2014; CHIOVATTO et al., 2011; ANVISA, 2016).

## 7 | MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

As principais formas de apresentação de H. perforatum são, cápsulas e comprimidos contendo extrato seco e tintura das partes aéreas da planta (folhas e flores).

Os medicamentos fitoterápicos estão sendo amplamente utilizados, principalmente por pacientes com doenças crônicas e também em associações com outros fármacos. Alguns medicamentos fitoterápicos podem influenciar na farmacocinética ou farmacodinâmica de outros fármacos, podendo provocar até consequências graves aos pacientes, diante disso foram levantadas preocupações em relação a interações da erva de São João e alguns medicamentos prescritos, o conselho é que os pacientes que fazem uso de medicamentos como: Varfarina, Teofilina, Digoxina, Anticoncepcionais orais, parem o uso da erva de São João e realize uma nova consulta com um profissional capacitado para ser ajustado a dose para o tratamento convencional (Barnes, J., Anderson, LA, & Phillipson, JD (2001).

## 8 | EFEITOS ADVERSOS E CONTRAINDICAÇÃO DA HYPERICUM PERFORATUM

O fitoterápicos e plantas medicinais são utilizados para várias finalidades, porém algumas pessoas tem ideias errôneas sobre eles, em achar que não causam efeitos colaterais ou intoxicações, sendo que usados de forma errada podem ocasionar (SILVEIRA et al., 2008).

Fitoterápicos usados à base de extratos de H. perforatum pode causar as seguintes reações: fotossensibilizante, sintomas gastrintestinais, alergias, fadiga, agitação, ansiedade, sedação (SILVEIRA et al., 2008; ANVISA, 2016).

### Contra-indicações

Hypericum Perforatum é contra-indicado em casos que haja hipersensibilidade a quaisquer dos componentes que façam parte da sua formulação. Possui também contraindicação em casos de conhecida fotossensibilidade ao Hypericum.

## 9 I LEGISLAÇÃO DE FITOTERÁPICOS NO BRASIL

O Fitoterápico é um produto obtido de matéria-prima ativa vegetal, exceto substâncias isoladas, que possui a finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico, podendo ser simples, quando o ativo é proveniente de uma única espécie vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é proveniente de mais de uma espécie vegetal, conforme RDC nº 26 (13/05/2014) (BRASIL, 2006; BRASIL, 2014).

O principal órgão brasileiro que é responsável pela regulamentação de plantas medicinais e seus derivados, criada pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro 1999, é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), independência do Ministério da Saúde que tem como finalidade proteger e promover a saúde da população garantindo a segurança sanitária de produtos e serviços e participando da construção de seu acesso (BRASIL, 1999).

A Resolução que vai tratar em específico do Hypericum perforatum L. é a RE nº 357, de fevereiro de 2002: Que é determinar como medida de interesse sanitário, a apreensão, em todo território nacional, de qualquer produto farmacêutico a base de Erva de São João (Hypericum perforatum) que não possuam tarja vermelha contendo os dizeres “Venda sob prescrição médica”. Apreender, em todo território nacional, qualquer produto farmacêutico que seja a base de Erva de São João (Hypericum perforatum) que não possuam registro nesta Agência (BRASIL, 2002).

No Brasil esta planta é utilizada como um medicamento fitoterápico que está disponível individualmente ou em combinações, apresentado em formas farmacêuticas solida como comprimidos ou cápsulas, com doses de 300 a 600 mg do extrato por unidade (OLIVEIRA, DALLA COSTA, 2004).

## 10 I CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos clínicos mostram, conforme revisão da literatura, a eficácia e segurança do uso dos extratos da H. perforatum para o tratamento da depressão leve e moderada, maioria dos ensaios clínicos indicou eficácia para esta espécie quando comparados ao placebo e aos antidepressivos de referência.

Os medicamentos convencionais ainda são a prática mais usual, no tratamento da depressão, quais possuem maiores efeitos adversos, portanto, podem ocorrer uma desistência do tratamento, que é onde surge a oportunidade de uma tentativa terapêutica como os fitoterápicos.

O Hypericum perforatum é um fitoterápico, como pode ser observado no decorrer da desta revisão da literatura, que apresenta ação comprovada no controle da depressão leve e moderada, apresentando eficácia e segurança semelhante aos antidepressivos sintéticos. Portanto, seu uso deve seguir cautelas pois ele apresente efeitos adversos e algumas interações medicamentosas. Desse modo sendo de suma importância uma

orientação de um profissional de saúde, principalmente do Farmacêutico, profissional no qual está apto para orientação farmacêutica.

Este artigo possui estudos relacionados com atividades farmacológicas do Hyperium perforatum e também o intuito de apontar benefícios com o tratamento de medicamentos fitoterápicos, trazendo assim uma opção terapêutica menos nociva ao organismo.

## REFERÊNCIAS


ALEXANDRE,Rodrigo;BAGATINI,Fabíola;SIMÕES,Claudia.**Interações entre fármacos e medicamentos fitoterápicos à base de ginkgo e ginseng.** Revista Brasileira de Farmacognosia. Publicado em 2008. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rbfar/a/sXZy5GPnJMpChbMBJfyrJmm/abstract/?lang=pt&format=html. Acesso em 19/05/2021.

ANDREATINI,Roberto. **Uso de fitoterápicos em psiquiatria.** Scielo. Publicado em 09 de 2020. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462000000300002 Acesso em 22/04/2021.

BALBINO, Evelin; DIAS, Murilo. **Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos.** Revista Brasileira de Farmacognosia. Publicado em 2010. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-695X2010000600027&script=sci_arttext&tlng=pt Acesso em 06/05/2021.

BARNES, Joanne;ANDERSON,Linda;PHILLIPSON David. **Erva de São João (Hypericum Perforatum): Uma revisão de suas propriedades químicas, farmacológicas e clínicas.** Jornal de Farmácia de Farmacologia. Publicado em 2010. Disponível em:<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1211/0022357011775910> Acesso em 19/09/2021.

BEZERRA, Andrefferson. **Uso da planta medicinal erva de são joão no tratamento da depressão**. Universidade Federal de Campina Grande. Publicado em 2019. Disponível em:<file:///C:/Users/beatr/Downloads/ANDREFFERSON%20LUAN%20DANTAS%20BEZERRA%20-%20%20TCC%20FARM%C3%81CIA%20%202019.pdf Acesso em 20/04/2021.

BRAGA, Carla de Morais. **Histórico da utilização de plantas medicinais.** Universidade de Brasília. Publicado em 08 de 2011. Disponível em: < https://bdm.unb.br/handle/10483/1856?mode=full> Acesso em 19/05/2021.

CARMO, Gabriel; ORTEGAL,Guilherme; SANTANA,Isadora; SILVA, Natália; PEREIRA, Yasmim; BERNARDES, Cristiane. **Fitoterapia como coadjuvante no tratamento dos distúrbios de depressão, ansiedade e stress.** Faculdade de medicina do Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA. Publicado em 2019. Disponível em: https://core.ac.uk/download/pdf/270182692.pdf Acesso em 19/08/2021.

CASTRO, Barbára. **Fitoterapia e depressão.** Repositório Institucional da Universidade Fernando Pessoa. Publicado em Dezembro de 2016. Disponível em:https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/5927 Acesso em 19/08/2021.

CHIOVATTO,Renato. **Fluoxetina ou Hypericum perforatum no tratamento de pacientes portadores de transtorno depressivo maior leve a moderado? Uma revisão.** Faculdade de Medicina do ABC. Publicado em Agosto de 2011. Disponível em:file:///C:/Users/beatr/Downloads/57-Texto%20do%20artigo-111-1-10-20140311.pdf Acesso em 21/08/2021.

EVARISTO,Mayara;RIBEIRO,Juliana.**Uso racional de Hypericum Perforatum: Uma revisão bibliográfica.**Revista multidisciplinar em saúde. Publicado em 2021. Disponível em:https://editoraime.com.br/revistas/index.php/rems/article/view/1037 Acesso em 19/05/2021.

FURTADO, Ágda. **Uso do hypericum perforatum l. (erva – de – são – joão) no tratamento da depressão**. Faculdade de educação e meio ambiente. Publicado em 2017. Disponível em:http://repositorio.faema.edu.br/bitstream/123456789/1279/1/FURTADO%2C%20A.%20L.%20P.%20-%20USO%20DO%20HYPERICUM%20PERFORATUM%20L.%20%28ERVA-DE-S%C3%83O-JO%C3%83O%29%20NO%20TRATAMENTO%20DA%20DEPRESS%C3%83O.pdf> Acesso em 05/05/2021.

MENNINNI,Tiziana;GOBBI,Marco. **O mecanismo antidepressivo de Hypericum Perforatum.** Revista Ciências da Vida. Publicado em 17 de 2003. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320504003509 Acesso em 17/09/2021.

NICOLETTI, Maria; CARVALHO, Karen; JÚNIOR, Marcos; BERTASSO, Carla; CAPOROSSI, Patrícia; TAVARES, Ana Paula. **Uso popular de medicamentos contendo drogas de origem vegetal e plantas medicinais: principais interações decorrentes.** Revista saúde UNG-SER. Publicado em 2010. Disponível em:<http://revistas.ung.br/index.php/saude/article/view/371 Acesso em 25/08/2021.

NUNES, Aline. **Utilização da planta medicinal erva de são joão no tratamento da depressão.** Revista Ufpr. Publicado em 09 de 2018. Disponível em:https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/59637/37419 Acesso em 05/05/2021.

PRATES, Elinéia. **Automedicação com Fitoterápicos e plantas medicinais: Uma breve reflexão.** Repositório Faema. Publicado em 2014. Disponível em http://repositorio.faema.edu.br/handle/123456789/370 Acesso em 18/05/2021.

RODRIGUES, Maria. **O diagnóstico da depressão.** Psicologia USP. Publicado em 2000. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0103-65642000000100010. Acesso em 20/09/2021.

SOUZA,Fernanda;SOUZA;Larissa;CRUZ,Roberta. **Estudo in vitro da genotoxicidade e antigenotoxicidade da hipericina, um importante constituinte da erva de são joão.** Universidade de Franca. Publicado em 2017. Disponível em: https://www.conic-semesp.org.br/anais/files/2017/trabalho-1000024651.pdf. Acesso em 20/09/2021.

SOUZA, Joelma. **Depressão, a medicalização, o mercado de antidepressivos e a busca de uma nova ação terapêutica.** Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Tecnologia em Fármacos. Publicado em 2017. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/34969 Acesso 03/09/2021.

SOUZA, Milene; GODINHO, Loriane. **Atuação do hypericum perforatumno tratamento da depressão.** Revista terra e cultura. Publicado em Dezembro de 2020. Disponível em:http://periodicos.unifil.br/index.php/Revistateste/article/view/1022/1318 Acesso em 21/04/2021.

TAVARES, Leandro. **A depressão como "mal-star" contemporâneo.** Editora UNESP. Publicado em 2010. Disponível em: https://static.scielo.org/scielobooks/j42t3/pdf/tavares-9788579831003.pdf Acesso em 24/08/2021.

# CAPÍTULO 14

# USO DE FITOTERÁPICOS COMO ESTRATÉGIA ALTERNATIVA PARA O TRATAMENTO DA ANSIEDADE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

*Data de aceite: 26/10/2021*

*Data de submissão: 05/08/2021*

**Juliana da Costa Nogueira**
Faculdade do Vale do Jaguaribe
Aracati - CE
https://orcid.org/0000-0002-7018-2845

**Cristiane Souto Almeida**
Faculdade do Vale do Jaguaribe
Aracati – CE
https://orcid.org/0000-0002-1571-2452

**Lívia Viviane Guimarães do Couto**
Faculdade do Vale do Jaguaribe
Aracati – CE
https://orcid.org/0000-0001-7249-7229

**Paloma Katlheen Moura Melo**
Faculdade do Vale do Jaguaribe
Aracati – CE
https://orcid.org/0000-0002-9265-038X

**Ana Carolina Montenegro Cavalcante**
Faculdade Unicrhistus
Fortaleza – CE
https://orcid.org/0000-0002-1086-0587

**Francisca Sueli da Silva Pereira**
Universidade Estácio de Sá
Fortaleza - CE
https://orcid.org/0000-0002-4557-0811

**Jonathan Alves de Oliveira**
Universidade Estácio de Sá
Fortaleza – CE
http://lattes.cnpq.br/1569227572661537

**Juliana Raissa Oliveira Ricarte**
Universidade Estácio de Sá
Fortaleza – CE
https://orcid.org/0000-0003-0632-0702

**Lusyanny Parente Albuquerque**
Universidade Estadual de Roraima
Boa Vista – RR
https://orcid.org/0000-0002-5221-4292

**Taís Cavalcanti Batista Matos**
Universidade Estácio de Sá
Fortaleza – CE
https://orcid.org/0000-0002-9958-5285

**Vanessa da Silva Chaves**
Faculdade do Vale do Jaguaribe
Aracati – CE
https://orcid.org/0000-0002-0555-5094

**Nayara Gaion Rojais Ellery de Moura**
Estácio do Ceará
Fortaleza – CE
https://orcid.org/0000-0001-9130-2773

**RESUMO:** A pesquisa teve como objetivo analisar na literatura, fitoterápicos que possuem ação ansiolítica e os seus efeitos na saúde. Trata-se de um estudo de revisão integrativa, com pesquisa nas bases de dados PubMed, Medline, Scielo e LILACS. Foram utilizados os descritores: “Phytotherapy”, “Anxiety”, “Insonminia” e “Distress”. A partir da busca, obteve-se 235 artigos, sendo subtraídos 56 duplicados, totalizando 179 artigos. Destes, 172 foram excluídos após leitura de título e resumo, onde não se aplicou ao objetivo do estudo,

7 foram selecionados para leitura na integra e para compor esta revisão integrativa. Na maioria dos artigos observou-se efeito positivo dos fitoterápicos na ansiedade, dentre eles: *Valeriana officinalis, Matricaria chamomilla, Melissa officinalis, Passiflora incarnata e* Kava Kava. Além disso, o consumo dessas erva não apresentaram efeitos colaterais significativos quando consumidas em doses seguras. Os fitoterápicos mostram-se promissores como uma alternativa no tratamento da ansiedade, podendo ser utilizado na substituição dos benzodiazepínicos no processo de desmame dos medicamentos para evitar crises de abstinência ou como adjuvante ao tratamento.
**PALAVRAS-CHAVE:** Fitoterápicos. Ervas medicinais. Ansiedade. Efeito ansiolítico.

## USE OF PHYTOTHERAPY AS AN ALTERNATIVE STRATEGY TO TREAT ANXIETY: AN INTEGRATIVE REVIEW

**ABSTRACT:** The research aimed to analyze in the literature, herbal medicines that have anxiolytic action and their effects on health. This is an integrative review study, with research in the PubMed, Medline, Scielo and LILACS databases. The descriptors were used: “Phytotherapy”, “Anxiety”, “Insonminia” and “Distress”. From the search, 235 articles were obtained, 56 duplicates were subtracted, totaling 179 articles. Of these, 172 were excluded after reading the title and summary, where it did not apply to the objective of the study, 7 were selected for reading in full and to compose this integrative review. Most articles showed a positive effect of herbal medicines on anxiety was observed, among them: *Valeriana officinalis, Matricaria chamomilla, Melissa officinalis, Passiflora incarnata* and Kava Kava. In addition, the consumption of these herbs did not show significant side effects when consumed in safe doses. Herbal medicines are promising as an alternative in the treatment of anxiety, and can be used to replace benzodiazepines in the process of weaning drugs to avoid withdrawal crises or as an adjunct to treatment.
**KEYWORDS:** Phytotherapics. Medicinal herbs. Anxiety. Anxiolytic effect.

## 1 | INTRODUÇÃO

A prevalência do Transtorno de Ansiedade (TA) compreende 3,6% da população mundial. Na região das Américas o percentual é de 6,2%, destacando-se o Brasil com 9,3% da sua população, sendo ainda o país com maior número de indivíduos com TA do mundo (WHO, 2017).

Os benzodiazepínicos estão entre os medicamentos mais utilizados para ansiedade, eles possuem a capacidade de combater o estado de tensão e ansiedade. Entretanto, o uso prolongado pode levar ao estado de dependência, podendo ocasionar sintomas como, excitação, insônia, sudoração, dores no corpo, e em casos mais graves pode haver convulsões (CEBRID, 2010).

Atualmente, tornou-se mais comum o uso de ervas para o tratamento de doenças, alguns fatores proporcionaram o crescimento do uso deste recurso, entre eles, os efeitos adversos do uso crônico de medicamentos convencionais, as dificuldades a conseguir assistência médica, o interesse por produtos naturais, bem como o uso da medicina

integrativa e abordagens holísticas para o tratamento das doenças, com o objetivo de proporcionar saúde e bem-estar (BRASIL, 2019).

A fitoterapia deriva do termo grego “therapeia”, tratamento, e “phyton”, vegetal, diz respeito ao estudo e uso de plantas medicinais com o objetivo de tratamento e cura das doenças (RIBEIRO, 2014). Segundo a RDC N° 16 de 13 de maio de 2014, “fitoterápicos são produtos obtido de matéria-prima ativa vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico [...]”.

O uso de fitoterápicos pode ser uma alternativa para o tratamento da ansiedade, tendo em vista, que alguns pacientes não respondem ao tratamento farmacológico convencional ou não se adaptam aos efeitos colaterais ocasionados pelos fármacos (SOUZA et al., 2015). Além disso, é uma opção de terapêutica “natural”, que pode ser utilizado para reduzir a ansiedade normal diante de situações diárias, bem como, para pessoas que possuem ansiedade patológica. É uma opção de baixo custo, com menores efeitos adversos, que pode ser utilizado como tratamento alternativo ou como adjuvante. Diante disso, este artigo tem como objetivo analisar na literatura uso de fitoterápicos como estratégia alternativa para o tratamento da ansiedade.

## 2 | METODOLOGIA

Este estudo é um levantamento de dados bibliográficos, a revisão é do tipo integrativa da literatura para avaliar evidências cientificas sobre o uso de fitoterápicos no tratamento da ansiedade. A questão norteadora foi: Quais fitoterápicos possuem ação ansiolítica e quais seus efeitos na saúde? Realizando a busca nas bases de dados: National Library of Medicine National Institutes of Health dos EUA (PUBMED), Literatura internacional em ciências da saude e biomédica (MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), no período de 2010 a 2020.

Foram utilizados os descritores “ Herbal medicine”, “Phytotherapy”, “Anxiety”, “Insonminia” e “ Distress”, com os operadores booleanos,“ Herbal medicine” OR “Phytotherapy” AND “Anxiety”, “Herbal medicine” OR “Phytotherapy” AND “Anxiety” AND “Insonminia” e “Herbal medicine” OR “Phytotherapy” AND “ Anxiety” AND “Distress”.

Foram considerados como critérios de inclusão artigos cientifícos realizados com homens e mulheres adultos, publicados em inglês e português, que utlizaram como método ensaios clínicos randomizados e que continham na temática ervas presentes no Memento Fitoterápico da Farmacopéia Brasileira ou na Lista De Medicamentos Fitoterápicos de Registro Simplificado. Foram excluídos estudos realizados em indivíduos com transtorno Bipolar e síndrome coronariana.

A coleta de dados foi realizada durante os meses de agosto e setembro de 2020.

A partir da busca, obteve-se 235 artigos, sendo subtraídos 56 duplicados, totalizando 179 artigos. Destes, 172 foram excluídos após leitura de título e resumo, onde não se aplicou ao objetivo do estudo, 7 foram selecionados para leitura na integra e para compor esta revisão integrativa.

Para a melhor visibilidade do processo de escolha dos estudos, utilizou-se o modelo do fluxograma do protocolo PRISMA, conforme mostra a figura 1.
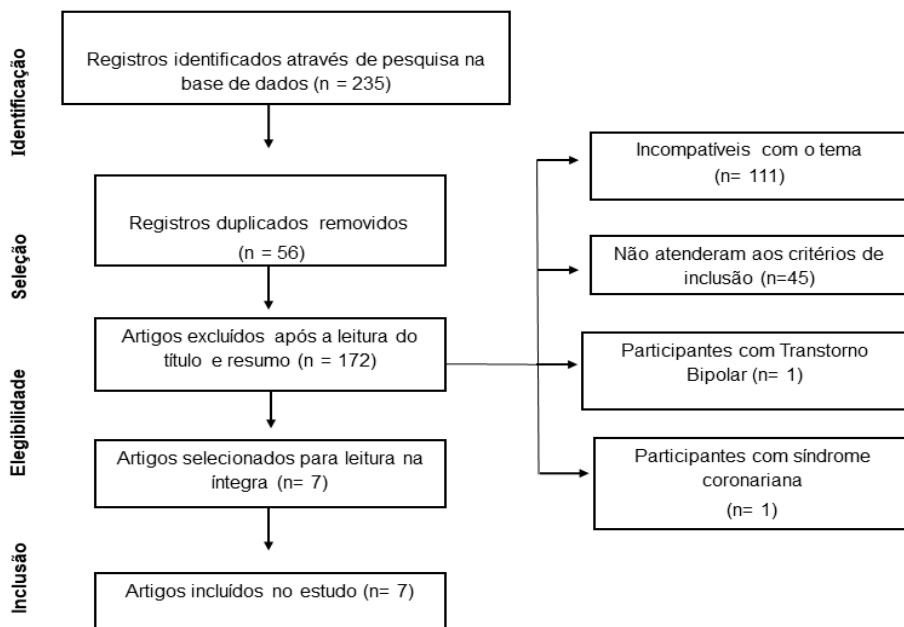
FIGURA 1. Fluxograma da seleção de artigos para revisão.

Fonte: O autor (2020).

## 3 | RESULTADOS

Foram selecionados 7 ensaios clínicos randomizados controlados, cujos períodos de publicação foram de 2012 a 2019.

Dentre os sete artigos a *Passiflora incarnata* e a Kava foram os fitoterápicos mais estudados. A Passiflora mostrou efeito ansiolítico positivo na substituição do medicamento midazolam como sedativo em indivíduos submetidos à extração dos terceiros molares, e no controle da ansiedade em pacientes pré-cirúrgicos. Enquanto apenas um artigo evidenciou a ação positiva da Kava no controle da ansiedade.

As plantas mais utilizadas na medicina tradicional como: *Melissa officinalis e Matricaria Chamomilla* possuem ação ansiolítica eficaz. Da mesma forma, a *Valeriana officinalis* garantiu a redução dos níveis de ansiedade em pacientes com estresse

psicológico, evidenciando sua ação ansiolítica. Dentre os fitoterápicos analisados, nenhum apresentou efeitos colaterais significativos.

A tabela 1 expõe uma breve descrição dos artigos, mediante os seguintes itens: autor, ano, tipo e local de estudo, descrição da amostra, metodologia, objetivos, resultados, limitações e conclusão do estudo.

| **Autores/ Ano/Tipo de estudo/Local de estudo.** | **Descrição da amostra** | **Metodologia** | **Objetivos** | **Resultados** | **Conclusão** |
|---|---|---|---|---|---|
| **MAO et al (2016)**<br>**Estudo clinico randomizado duplo-cego realizado na Pensilvânia** | 179 participantes de clínicas de atenção primária e comunidades locais, acima de 18 anos, com diagnóstico de Transtorno de Ansiedade generalizado (TAG). | Ensaio clínico randomizado dividido em duas fases. Na primeira, os participantes foram tratados com 1500 mg (3 cápsulas por dia) de extrato de camomila por até 12 semanas. Na segunda fase os que obtiveram resposta clinica diante do tratamento foram randomizados para receber 26 semanas de continuação de camomila ou placebo. | Avaliar o uso em longo prazo da camomila (*Matricaria chamomilla L.*) para a prevenção da recaída dos sintomas de TAG. | Em comparação aos participantes randomizados para placebo com os que estavam consumindo camomila, aqueles que continuaram com camomila experimentaram um menor aumento nos sintomas de TAG, e tiveram melhoras da ansiedade e do bem-estar. | O uso contínuo de camomila foi associado a uma redução não significativa na recidiva de TAG entre os que responderam a Terapia. Porém houve melhora nos sintomas de TAG e no bem-estar psicológico. Além disso, o uso de camomila a longo prazo pode estar associado à melhora da pressão arterial e do peso. |
| **ASLANARGUN et al (2012)**<br><br>**Estudo clinico randomizado duplo-cego controlado por placebo realizado na Turquia.** | 60 pacientes com idades entre 25 e 55 anos, que foram programados para herniorrafia inguinal eletiva sob raquianestesia. | Os participantes separados dois grupos para consumo da *Passiflora incarnata Linneus* 700mg/5ml de extrato aquoso foi dado a pacientes do grupo P (n = 30) e ao o grupo C (n=30) foi dado o mesmo volume (5ml) de água potável com mineral. | Avaliar o efeito da *Passiflora incarnata* como ansiolítico antes da raquianestesia. | Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto às características dos bloqueios sensorial e motor, tempo para a primeira necessidade de analgésico, tempo para alta e efeitos colaterais. | Concluiu-se que a administração oral pré-operatória de 700 mg / 5 ml de extrato aquoso de *Passiflora incarnata Linneaus* suprime o aumento dos níveis de ansiedade dos pacientes antes da raquianestesia, sem alterar seu nível de sedação, resultados de testes de função psicomotora ou hemodinâmica. |
| **ALIJANIHA et al (2015).**<br><br>**Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo realizado no Irã.** | 167 participantes ambulatoriais adultos com uma sensação desagradável no coração ou batimentos cardíacos como sua principal reclamação. Dos 167 apenas 55 completaram o ensaio. | Os participantes receberam uma cápsula de extrato seco de Melissa officinalis ou placebo. Foram administrados duas vezes por dia, uma cápsula de 500 mg pela manhã e a outra a noite. Por sim, os pacientes responderam questionários de autoavaliação. | Avaliar a eficácia e segurança do extrato seco de *Melissa officinalis* em adultos que sofrem de palpitações benignas. | A intensidade das palpitações sentidas pelos participantes diminuiu em ambos os grupos.<br>Entretanto, a subescala de ansiedade apresentada após a intervenção, dos pacientes pertencentes ao grupo fitoterápico diminuiu significativamente, ao contrário do placebo. | Os resultados fornecem algumas evidências de que o extrato aquoso de *Melissa officinalis* pode ser benéfico no tratamento para pacientes que sofrem de palpitações benignas, e como um promissor ansiolítico sem quaisquer efeitos colaterais consideráveis. |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **DANTAS et al (2017).**<br><br>**Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado e cruzado realizado em Sergipe.** | 40 pacientes voluntários do Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe, foram selecionados após diagnóstico para extração bilateral dos terceiros molares. | *Passiflora incarnata* (260 mg) ou midazolam (15mg) foram administrados por via oral 30 minutos antes da cirurgia. O nível de ansiedade dos participantes foi avaliado por questionários e medição de parâmetros físicos. | Teve como objetivo comparar os efeitos da *Passiflora incarnata* e midazolam para o controle da ansiedade em pacientes submetidos à exodontia de terceiros molares mandibulares. | Mais de 70% dos voluntários responderam que se sentiam quietos ou um pouco ansiosos sob ambos protocolos. Com midazolam, 20% dos participantes relataram amnésia, enquanto *Passiflora incarnata* mostrou pouca ou nenhuma capacidade de interferir memória. | A *Passiflora incarnata* mostrou um efeito ansiolítico semelhante ao midazolam, e foi seguro e eficaz para sedação consciente em pacientes adultos submetidos à exodontia dos terceiros molares inferiores. |
| **ROH, (2019) / Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo realizado na Coreia do Sul.** | 64 voluntários sofrendo de estresse psicológico. | Os participantes receberam 100mg de *Valeriana officinalis* ou placebo três vezes ao dia durante 4 semanas. Foram examinados os efeitos terapêuticos do fitoterápico na ansiedade e relacionados ao estresse. As mudanças de conectividade cerebral funcional foram medidas por EEG. | O objetivo do estudo foi utilizar EEG para investigar se extrato da raiz da *Valeriana officinalis* afeta as mudanças de conectividade do estado de repouso e se tal mudanças estão associadas aos sintomas clínicos. | Os grupos *Valerina officinalis* e placebo, ambos exibiram melhorias significativas pós-intervenção em todas as escalas clínicas. Comparado com o grupo placebo, o grupo que utilizou o fitoterápico exibiu aumentos significativos na coerência alfa da região do cérebro, e essas mudanças foram correlacionado com ansiólise. | O estudo indica que a *Valeriana officinalis* altera a conectividade funcional do cérebro em relação à ansiedade. Apesar dos resultados negativos da escala psicológica, a *Valeriana officinalis* afetou o alfa e a coerência EEG da banda theta, e as alterações de coerência alfa foram relacionados à ansiólise. |
| **SARRIS, Jerome et al (2012)**<br><br>**Estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo realizado na Austrália.** | 22 adultos (homens e mulheres) com idade entre 18 e 65 anos com ansiedade leve a moderada. | Eles receberam uma dose de kava (180 mg de cavalactonas), oxazepam (30 mg) e placebo. Os participantes responderam questionários para avaliação. Por fim, foi realizada a Avaliação Computadorizada de Desempenho Mental. | O estudo teve como objetivo analisar os efeitos agudos da Kava e do oxazepam na ansiedade, humor, neurocognição e correlatos genéticos. | Na administração do oxazepam, houve uma redução significativa da ansiedade, ao contrário da Kava que não ocorreu mudanças, e no placebo houve um aumento na ansiedade. Descobriu-se que Kava não tem efeito negativo sobre a cognição, enquanto uma redução no estado de alerta ocorreu na condição de oxazepam. | Doses agudas de “nível medicinal” da Kava não fornecem atividade ansiolítica, embora o a fitoterápico também pareceu não ter efeitos negativos na cognição. |

| SARRIS et al (2013)<br><br>**Estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo realizado na Austrália.** | 75 participantes adultos (homens e mulheres) entre 18 e 65 anos com Transtorno de ansiedade generalizado (TAG) e nenhum transtorno de humor comórbido. | Foi administrado um extrato aquoso de kava (120/250 mg de kavalactonas por dia dependendo da resposta) ou placebo ao longo de 6 semanas. Ácido F-aminobutírico (GABA) e polimorfismos do transportador de noradrenalina também foram analisados como potenciais marcadores farmacogenéticos de resposta. A redução da ansiedade foi medida usando a Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton (HAMA). | Avaliar o efeito da kava no tratamento do TAG. | A kava reduziu significativamente a ansiedade do participantes em comparação com o placebo, representando um tamanho de efeito moderado em favor da kava..<br>Para os participantes com nível moderado a grave de ansiedade houve um melhor efeito ansiolítico do fitoterápico, no entanto, este resultado não foi significativo. | Em conclusão, o trabalho mostra que a kava padronizado prescrito clinicamente (contendo 120, 240 ou 250 mg de kavalactonas) é um medicamento moderadamente eficaz no tratamento do TAG, e os dados sugerem provisoriamente que a resposta é modificado pela variação genética do transportador GABA |
|---|---|---|---|---|---|

## 4 | DISCUSSÃO

O uso das plantas medicinais como tratamento de doenças é uma prática histórica que continua sendo utilizada atualmente. Em alguns países como Alemanha e China a fitoterapia é a primeira opção empregada para o tratamento das doenças, sendo o medicamento alopático geralmente utilizado em último recurso.

A fitoterapia vem ganhando cada vez mais espaço no Brasil, por ser uma forma de tratamento de fácil acesso e de baixo custo para a grande maioria da população. A larga utilização desse método proporcionou incluí-lo como uma das Práticas Integrativas e Complementares (PICS), que são tratamentos que utilizam recursos terapêuticos baseados em conhecimentos tradicionais, oferecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS), objetivando a autonomia dos usuários e o cuidado integral em saúde.

MAO et al (2016) realizou um estudo clínico com o objetivo de avaliar o uso a longo prazo da *Matricaria chamomilla* para a prevenção da recaída dos sintomas de TAG. Percebeu-se que o uso contínuo da camomila não foi associado a uma redução significativa na recidiva de TAG, mas houve melhora nos sintomas e bem-estar psicológico. A camomila é uma das plantas mais utilizadas na medicina tradicional no mundo todo, conhecida por seu poder ansiolítico e calmante, comparada aos benzodiazepínicos, é utilizada principalmente no tratamento da ansiedade e insônia, tendo como vantagem, a diminuição e até mesmo ausência de efeitos colaterais que normalmente acontecem com o uso das drogas.

O Midazolam é uma das drogas indutora de sono de ação curta utilizada como ansiolítico e para produção de amnésia antes de procedimentos diagnósticos, ou antes, da indução de anestesias. DANTAS et al (2017) em seu estudo, comparou o efeito da *Passiflora incarnata* e do midazolam para o controle da ansiedade em pacientes submetidos a extração dos terceiros molares. Os pacientes relataram que se sentiram pouco ansiosos em ambos os protocolos, evidenciando que, a *passiflora Incarnata* apresentou efeito

ansiolítico semelhante ao midazolam. A proposta de substituição de medicamentos como o midazolam pela passiflora mostra que é possível ter uma opção mais natural no que diz respeito à eficácia e terapêutica segura, visto que os efeitos de ambos se assemelham.

ASLANARGUN et al (2012) em seu estudo também observou analisar o potencial ansiolítico da *Passiflora incarna* em pacientes programados para realizar herniorrafia sob raquianestesia. Viu-se que a administração de 700mg/5ml do extrato aquoso reduziu os níveis de ansiedade dos pacientes antes da raquianestesia, sem alterar seu nível de sedação, funções psicomotoras e hemodinâmicas. Visto que, a ansiedade é um dos problemas pré-cirurgicos podendo elevar a pressão arterial, a passiflora mostra efeito benéfico no tocante do controle da ansiedade, sendo um adjuvante interessante antes de procedimentos cirúrgicos de baixa complexidade como é a herniorrafia.

Assim como a Passiflora a *Valeriana officinalis* é uma alternativa fitoterápica para tratamento da ansiedade, pois é responsável por ativar os receptores de GABA, o neurotransmissor capaz de reduzir a ansiedade. Foi o que mostrou o ensaio clínico realizado por ROH et al (2019) com 64 voluntários com estresse psicológico. O estudo mostrou que a *Valeriana officinalis* altera a conectividade funcional do cérebro em relação à ansiedade, trazendo efeitos benéficos. Por seus efeitos comprovados, ausência de efeitos colaterais significativos em doses seguras, e por não causar dependência, a Valeriana pode ser uma alternativa para a descontinuação do uso de medicamentos ansiolíticos comumente utilizados.

A *Melissa officinalis* conhecida popularmente como erva-cidreira é bastante utilizada na medicina tradicional. É uma planta de fácil acesso, baixo custo, baixa toxicicidade e uma das suas principais características é o seu efeito calmante, capaz de reduzir a ansiedade. ALIJANIHA et al (2015) afirma isso em seu estudo realizado com participantes que sofrem palpitações benignas, comprovando a eficácia e segurança do extrato aquoso da *Melissa officinalis,* mostrando que o uso do fitoterápico pode ser benéfico no tratamento para pacientes que sofrem de palpitações benignas, diminuindo os níveis de palpitação, e como promissor ansiolítico, sem efeitos colaterais consideráveis.

Outro fitoterápico que também vem sendo estudado para o uso nos sintomas da ansiedade é a Kava-Kava, a ação ansiolítica se dá pela presença da substância kavalactonas em sua composição, ela pode agir semelhante a alguns medicamentos ansiolíticos, regulando a ação do neurotransmissor GABA no cérebro. SARRIS (2013) realizou um estudo na Austrália com objetivo de avaliar o efeito da Kava no tratamento de TAG, um grupo consumindo Kava e outro placebo. Neste estudo, a Kava-Kava reduziu significativamente a ansiedade dos participantes em comparação com o placebo. Os dados sugeriram que a resposta é modificada pela variação genética do transportador GABA.

Entretanto, em um estudo anterior de SARRIS (2012) que analisou os efeitos agudos da Kava e do oxazepam, mostrou que o medicamento teve uma redução significativa da ansiedade, ao contrário da Kava. O fitoterápico não apresentou efeito negativo sobre a

cognição, enquanto houve uma redução no estado de alerta quando receberam oxazepam. O estudo concluiu que a Kava- Kava em doses medicinais não fornecem atividade ansiolítica, embora não apresente efeitos negativos na cognição. Apesar de ser um fitoterápico largamente utilizado para substituição de ansiolítico, é preciso definir a dose adequada para que haja os efeitos desejados, por não ocorrer alterações na cognição, chama atenção positivamente para o uso da erva.

As descrições corretas de doses terapêuticas eficazes ainda são grandes empecilhos na prática clínica, fazendo com que o uso dessas ervas com alegação ansiolítica seja pouco exploradas pela comunidade médica. É importante ressaltar que a prescrição de ervas medicinais, fitoterápicos em qualquer forma de apresentação, deve ser realizada por um profissional capacitado. O nutricionista é um dos profissionais que podem prescrever de forma segura a dose e o tempo a ser utilizado, bem como análise de interação com outros medicamentos já tomados pelo paciente, pois o uso indiscriminado pode causar prejuízos à saúde.

Os estudos revisados mostraram de forma positiva a ação dos fitoterápicos na ansiedade, podendo ser uma alternativa interessante no tratamento das doenças. No entanto, a presente revisão possui limitações, como: alguns estudos tiveram amostras pequenas ou foram realizados em um curto período de tempo. Além disso, não foram encontrados muitos ensaios clínicos randomizados controlados relacionando fitoterápicos e ansiedade, mostrando assim uma fragilidade no que diz respeito às recomendações.

## 5 | CONCLUSÃO

Os fitoterápicos *Valeriana officinalis, Matricaria chamomilla, Melissa officinalis, Passiflora incarnata* e Kava-Kava foram eficazes no controle da ansiedade e também auxiliaram na redução dos sintomas de pacientes com TAG. Foi visto que o consumo dessas ervas não apresenta efeitos colaterais significativos quando consumidas em doses seguras. Dessa forma, esses fitoterápicos mostram-se promissores como uma alternativa no tratamento da ansiedade, podendo ser utilizado na substituição dos benzodiazepínicos no processo de desmame dos medicamentos para evitar crises de abstinência ou como adjuvante ao tratamento medicamentoso. Apesar de resultados positivos sobre o uso dessas ervas são necessários mais estudos que reforcem o efeito dos fitoterápicos no controle da ansiedade.

## REFERÊNCIAS

ALIJANIHA, Fatemeh et al. **Heart palpitation relief with Melissa officinalis leaf extract: double blind, randomized, placebo controlled trial of efficacy and safety**. Journal of ethnopharmacology, v. 164, p. 378-384, 2015.

ASLANARGUN, Pınar et al. **Passiflora incarnata Linneaus as an anxiolytic before spinal anesthesia.** Journal of anesthesia, v. 26, n. 1, p. 39-44, 2012.

BRASIL. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. **Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. São Paulo, 2019. 4ª edição

BRASIL. Resolução de Diretoria Colegiada Nº 26 de 13 de maio de 2014, **Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos**. Diário Oficial da União, Poder Executivo, DF, Brasília, p. 1–34, 2014.

CEBRID; PSICOTRÓPICAS, C. B. DE I. SOBRE D. Livreto informativo sobre. **CEBRID Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas**, 2010.

DANTAS, Liliane-Pocone et al. **Effects of passiflora incarnata and midazolam for control of anxiety in patients undergoing dental extraction**. Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal, v. 22, n. 1, p. e95, 2017.

MAO, Jun J. et al. **Long-term chamomile (Matricaria chamomilla L.) treatment for generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial**. Phytomedicine, v. 23, n. 14, p. 1735-1742, 2016.

RIBEIRO, P. M. R. DA C. **Práticas de cura popular Uso de plantas medicinais e fitoterapia no ponto de cultura " Os tesouros da terra" e na rede fitovida da região serrana Lumiar/Rio de Janeiro (1970-2010)**. Lincolin Arsyad, v. 3, n. 2, p. 1–46, 2014.

ROH, Daeyoung et al. **Valerian extract alters functional brain connectivity: A randomized double-blind placebo-controlled trial**. Phytotherapy Research, v. 33, n. 4, p. 939-948, 2019.

SARRIS, Jerome et al. **Kava in the treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study**. Journal of clinical psychopharmacology, v. 33, n. 5, p. 643-648, 2013.

SARRIS, Jerome et al. **The acute effects of kava and oxazepam on anxiety, mood, neurocognition; and genetic correlates: a randomized, placebo-controlled, double-blind study.** Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, v. 27, n. 3, p. 262-269, 2012.

# CAPÍTULO 15

# USO DE FITOTERÁPICOS NO TRATAMENTO DE SINTOMAS DA MENOPAUSA

*Data de aceite: 26/10/2021*
*Data de submissão: 06/10/2021*

**Augusto Sérgio Cerqueira de Holanda**
Centro Universitário UNIFAVIP/WYDEN
Caruaru – PE

**José Edson de Souza Silva**
Centro Universitário UNIFAVIP/WYDEN
Caruaru – PE

**RESUMO:** A menopausa inicialmente era visto como algo natural e que não era necessário o uso de medicamentos. Porém com o passar dos anos foi visto que é necessário, não só o uso de medicamentos, como também o acompanhamentos médico e farmacêutico. (FELTRIN; VELHO, 2016). A menopausa é algo que incomoda as mulheres pelos seus sintomas causados pela mudança drástica na produção hormonal, acarretando em vários casos uma sensação de calor e mal estar. (FERREIRA et al., 2013). Então depois de pesquisas e estudos a medicina criou alternativas para o tratamento desses sintomas, uma das formais mais populares é o uso de fitoterápicos. (ROCHA; PEREIRA; CARNEIRO, 2018). Um dos motivos da preferência dos clientes no uso de fitoterápicos é pelos seus poucos efeitos colaterais em relação a outros tipos de tratamento (injeções hormonais ou uso de medicamentos alopáticos). (OLIVEIRA, 2014).
**PALAVRAS-CHAVE:** Menopausa; fitoterápicos.

## USE OF HERBAL MEDICINE IN THE TREATMENT OF SYMPTOMS OF MENOPAUUSE

**ABSTRACT:** Menopause initially seen as something natural and that it was not necessary to use medication. However, over the years, it was seen that it is necessary, not only the use of medication, but also medical and pharmacist follow-up. (FELTRIN; VELHO, 2016). Menopause is something that bothers women because of its symptoms caused by the drastic change in hormone production, causing in many cases a feeling of heat and malaise. (FERREIRA et al., 2013). Therefore, after research and studies medicine has created alternatives to treat these symptoms, one of the most popular forms is the use of herbal medicines. (ROCHA; PEREIRA; CARNEIRO, 2018). One of the reasons why clients prefer the use of herbal medicines is because of their few side effects compared to other types of treatment (hormonal injections or use of allopathic medications). (OLIVEIRA, 2014).
**KEYWORDS:** Menopause; herbal medicine.

## 1 I INTRODUÇÃO

A menopausa inicialmente era tratada como algo natural e que não deveria sofrer interferência medicamentosa. Porém com o passar dos anos, ganhou um caráter de doença, e começou a ter acompanhamento médico e farmacêutico. (FELTRIN; VELHO, 2016). Não é ideal o uso de medicamentos sem prescrição médica e sem acompanhamento farmacêutico,

o medicamento ideal pode amenizar consideravelmente os sintomas, mas o errado pode acarretar em agrave ou até mesmo desenvolvimento de outras doenças. (CARNIÉL, 2013). Esse acompanhamento feito por equipe médica e farmacêutica é essencial para observar como o paciente está reagindo a medicação (FREITAS et al., 2015).

Muitos artigos e livros publicados sobre essa temática buscam aumentar a qualidade e consequentemente a longevidade da vida humana. A menopausa é caracterizada como uma mudança drástica na produção hormonal, com a queda brusca de produção dos hormônios Progesterona e estrogênio. Também causa alterações vaginais e paralização da menstruação, muitas mulheres ainda sentem uma sensação de calor contínuo e mal estar físico e mental causando muito desconforto para mulher que está passando por esse processo (FERREIRA et al., 2013).

A medicina buscou soluções para acabar com a menopausa (ou pelo menos para amenizar os sintomas dela), várias foram as alternativas, uma delas que é muito utilizada, são os fitoterápicos (ROCHA; PEREIRA; CARNEIRO, 2018). Aos poucos a fitoterapia vem ganhando seu espaço e se tornando mais popular, tendo até a introdução do formulário fitoterápico na farmacopeia brasileira, tornando assim a informação mais acessível aos profissionais de saúde (FIGUEREDO et al., 2014). Apesar dos efeitos colaterais dos fitoterápicos serem geralmente bem mais leves em relação aos medicamentos alopáticos, os fitoterápicos também podem causar efeitos colaterais bem danosos aos pacientes que administrarem esse medicamente incorretamente. Por isso é ideal sempre ter uma prescrição médica com dosagens ideais para o consumo do paciente, sem gerar um dano a sua saúde (FERREIRA; PINTO, 2010).

Um dos fármacos mais utilizados para combater sintomas da menopausa é a soja. Pesquisas mostram que a soja tem um potencial terapêutico, e por se tratar de um fitoterápico, além de conter menos efeitos colaterais (se indicado na dosagem ideal pelo médico). Ela também é uma alternativa boa para mulheres que já tem casos de câncer de mama ou de útero na família, pois o tratamento com reposição hormonal tradicional pode levar a complicações (OLIVEIRA, 2014).

Outro fitoterápico muito utilizado nos últimos anos é a cimicifuga racemosa. Essa por sua vez é uma das plantas mais utilizadas para combater sintomas da menopausa, algumas vezes em associação com a isoflavona, outras vezes isoladamente, esse fitoterápico é mais uma alternativa eficaz e que também agride menos que uma reposição hormonal tradicional (ROCHA; PEREIRA; CARNEIRO, 2018). Porém apesar de toda comprovação científica da eficácia dos fitoterápicos, a população em geral ainda tem um preconceito com os mesmos.

Muitas pessoas são descrentes da sua real eficácia, isso muito se dá pela falta de informação aos profissionais de saúde durante suas graduações, preparando assim profissionais que não prescrevem fitoterápicos pela ausência de conhecimento nessa área (SANTOS et al. 2011).

Uma particularidade dos medicamentos fitoterápicos é o seu uso contínuo mesmo após o alívio dos sintomas. Por um período o paciente deve continuar fazendo uso desse medicamento como uma espécie de reforço para o organismo, diferentemente dos medicamentos alopáticos que normalmente são utilizados apenas por um período de tratamento curto (SOUZA; ODA, 2012).

Com as informações compartilhadas nos parágrafos anteriores, esse trabalho tem como objetivo verificar o uso de fitoterápicos no tratamento dos sintomas da menopausa.

## 2 I METODOLOGIA

Esse trabalho tem como propósito a realização de uma revisão bibliográfica sistemática, com uma abordagem indireta e caráter exploratório tendo como foco um determinado objeto e suas alterações. Esse tipo de pesquisa tem como objetivo servir como fonte de outras pesquisas que envolvam a mesma temática (SEVERINO, 2007).

Uma das maiores virtudes desse tipo de pesquisa é o fato de ter vários materiais que podem ser utilizados como fonte para realização da sua revisão bibliográfica (GIL, 2010). Além de que esse tipo de pesquisa ajuda a conectar o pesquisador com outros artigos que compartilham do mesmo ideal (MARCONI; LAKATOS, 2009).

Alguns pontos são essenciais para produzir esse tipo de pesquisa, tais como: A identificação de materiais que realmente tem o mesmo objetivo da pesquisa que irá ser desenvolvida, além de ser necessária uma leitura atenta dos materiais para conseguir filtrar as partes que realmente serão necessárias na construção da pesquisa (MEDEIROS, 2004).

## 3 I RESULTADOS E DISCUSSÕES

Um dos fármacos mais utilizados para combater sintomas da menopausa é a soja. Pesquisas mostram que a soja tem um potencial terapêutico, e por se tratar de um fitoterápico, além de conter menos efeitos colaterais (se indicado na dosagem ideal pelo médico). Ela também é uma alternativa boa para mulheres que já tem casos de câncer de mama ou de útero na família, pois o tratamento com reposição hormonal tradicional pode levar a complicações (OLIVEIRA, 2014).

Outro fitoterápico muito utilizado nos últimos anos é a cimicifuga racemosa. Essa por sua vez é uma das plantas mais utilizadas para combater sintomas da menopausa, algumas vezes em associação com a isoflavona, outras vezes isoladamente, esse fitoterápico é mais uma alternativa eficaz e que também agride menos que uma reposição hormonal tradicional (ROCHA; PEREIRA; CARNEIRO, 2018). Porém apesar de toda comprovação científica da eficácia dos fitoterápicos, a população em geral ainda tem um preconceito com os mesmos.

Muitas pessoas são descrentes da sua real eficácia, isso muito se dá pela falta de informação aos profissionais de saúde durante suas graduações, preparando assim

profissionais que não prescrevem fitoterápicos pela ausência de conhecimento nessa área (SANTOS et al. 2011).

Uma particularidade dos medicamentos fitoterápicos é o seu uso contínuo mesmo após o alívio dos sintomas. Por um período o paciente deve continuar fazendo uso desse medicamento como uma espécie de reforço para o organismo, diferentemente dos medicamentos alopáticos que normalmente são utilizados apenas por um período de tratamento curto (SOUZA; ODA, 2012).

## 4 I CONCLUSÃO

Foi desenvolvido uma revisão literária, com o foco voltado ao uso de fitoterápicos na menopausa. Foram analisados diversos artigos que envolvem a temática da menopausa, onde foi possível contextualizar um pouco da menopausa, e também evidenciar fitoterápicos que auxiliam nesse aspecto de controlar sintomas. Esse artigo é destinado para qualquer pessoa que busque encontrar mais informações sobre o tratamento da menopausa com o uso de fitoterápicos.

Após analisar artigos que abordam esse tema, é possível chegar à conclusão que o uso de fitoterápicos pode ser muito eficaz ao combate dos sintomas da menopausa, além de ser uma alternativa que provoca menos efeitos colaterais no paciente, em relação a outros métodos como por exemplo a ingestão hormonal.

## REFERÊNCIAS


CARNIÉL, Marcelle Amanda. **FORMULAÇÕES TÓPICAS MAGISTRAIS PARA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL EM MULHERES NO PERÍODO PÓS-MENOPAUSA E A APLICAÇÃO DA ATENÇÃO FARMACÊUTICA**. 2013. 34 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul Faculdade de Farmácia, Porto Alegre, 2013. Disponível em <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/144024>. Acesso em: 08 mar. 2021.

FELTRIN, Rebeca Buzzo; VELHO, Lea. **Representações do Corpo Feminino na Menopausa: Estudo Etnográfico em um Hospital-Escola Brasileiro**. 2016. 27 f., Sex., Salud Soc., Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/sess/n22/1984-6487-sess-22-00148.pdf>. Acesso em: 04 mar. 2021.

FERREIRA, Vanessa Nolasco et al. **Menopausa: marco biopsicossocial do envelhecimento feminino**. 2013. 25 v., Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2013. Disponível em <https://www.scielo.br/scielo.php? pid=S0102-71822013000200018&script=sci_arttext>. Acesso em: 06 mar. 2021.

FERREIRA, Vitor F.; PINTO, Angelo C**. A fitoterapia no mundo atual**. 2010. 33 v. Química Nova, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/m8sNfLg4s7GPmtXfrsQWK My/? lang=pt&format=pdf>. Acesso em 08 mar. 2021.

FIGUEREDO, Climério Avelino de et al. **A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**: construção perspectivas e desafios. 2014. Disponível em: <https://www.scielosp.org/pdf/physis/2014.v24n2/381-400/pt>. Acesso em: 08 mar. 2021.

FREITAS, Ronilson Ferreira et al. **CONTRIBUIÇÃO DO PROFISSIONAL FARMACÊUTICO NA MELHORIA DA QUALIDADE DE VIDA DE MULHERES CLIMATÉRICAS**. 2015. 6 v. Revista Eletrônica Gestão & Saúde, Esse, 2015. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Vanessa-Royo/publication/317402932_Contribuicao_do_profissional_farmaceutico_na_melhoria_da_qualidade_de_vida_de_mulheres_climatericas/links/596382e8aca2728c1121d3ec/Contribuicao-do-profissional-farmaceutico-na-melhoria-da-qualidade-de-vida-de-mulheres-climatericas.pdf> Acesso em: 04 mar. 2021.

OLIVEIRA, Mayara Ferrari de. **BENEFÍCIOS DA ISOFLAVONA DE SOJA NA MENOPAUSA**. 2014. 34 f. TCC (Doutorado) - Curso de Farmácia, Faculdade de Educação e Meio Ambiente Faema, Ariquemes, 2014. Disponível em: <http://repositorio.faema.edu.br/bitstream/123456789/366/1/OLIVEIRA%2c%20M.%20F.%20%20BENEF%c3%8dCIOS%20DA%20ISOFLAVONA%20DE%20SOJA%20NA%20MENOPAUSA.pdf >. Acesso em: 08 mar. 2021.

ROCHA, B.; PEREIRA, M. DO S.; CARNEIRO, J. **TERAPIAS COMPLEMENTARES: FITOTERAPIA COMO OPÇÃO TERAPÊUTICA NO CLIMATÉRIO E MENOPAUSA**. Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança, v. 16, n. 1, p. 16-25, 20 abr. 2018. Disponível em: <https://revista.facene.com.br/index.php/revistane/article/view/26/38>. Acesso em: 08 de mar. 2021.

SANTOS, R.L. et al**. Análise sobre a Fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde**. Revista Brasileira de Plantas Medicinais. Botucatu, v. 13, n. 4, 2011.

SOUZA, Andréia Cavalcante de; ODA, Juliano Yasuo. **TRATAMENTO DOS SINTOMAS DO CLIMATÉRIO UTILIZANDO MEDICAMENTO FITOTERÁPICO: ESTUDO DE REVISÃO**. 2012. Uningá Review, Umuarama, 2011.Disponível em:<https://www.mastereditora.com.br/periodico/20130803_1549012. P df#page=75 >. Acesso em: 09 mar. 2021.

# CAPÍTULO 16

## USO DE METILFENIDATO PARA MELHORA DO DESEMPENHO ACADÊMICO

*Data de aceite: 26/10/2021*

**Ana Beatriz Pereira Melo**
Faculdade LS
Brasília, DF
http://lattes.cnpq.br/7664335743816696

**Crystal Soares Uchôa**
Faculdade LS
Brasília, DF
http://lattes.cnpq.br/5822789563379462

**Lara Gabriele Dutra Moreira**
http://lattes.cnpq.br/3689624310639822

**Anna Maly de Leão e Neves Eduardo**
Faculdade LS
Brasília, DF
http://lattes.cnpq.br/3714651935396200

**RESUMO:** Este estudo teve como objetivo abordar sobre o impacto do uso de metilfenidato por acadêmicos saudáveis tendo como propósito melhora cognitiva e retratar suas complicações proveniente do uso indiscriminado. Para isso, foi realizada uma revisão de literatura com abordagem qualitativa, utilizando como bases de dados de pesquisa científica as seguintes plataformas: LILACS, SciELO, Science Direct, tendo como recorte temporal os últimos 10 anos (2010-2020). As principais motivações relatadas para o uso da droga foram a melhora dos resultados acadêmicos e o aumento da concentração durante os estudos, embora pesquisa não mostre melhora significativa no desempenho acadêmico com o uso de medicamentos por indivíduos saudáveis. O aumento nas prescrições do metilfenidato expandiu a disponibilidade do medicamento para usos não médicos. Embora, a eficácia do metilfenidato no tratamento do TDAH esteja bem documentada, poucos estudos analisaram o efeito da droga no uso ilícito não prescrito, assim, compreender mais sobre os efeitos do metilfenidato também é importante.
**PALAVRAS-CHAVE:** Psicoestimulantes. Metilfenidato. Mecanismo de Ação. Uso Indiscriminado de Medicamentos.

## USE OF METHYLPHENIDATO TO IMPROVE ACADEMIC PERFORMANCE

**ABSTRACT:** This study aimed to address the impact of methylphenidate use by healthy academics with the purpose of cognitive improvement and to portray its complications from indiscriminate use. For this, a literature review with qualitative approach was carried out, using as scientific research databases the following platforms: LILACS, SciELO, Science Direct, having as time frame the last 10 years (2010-2020). The main motivations reported for the use of the drug were the improvement of academic results and the increase in concentration during the studies, although research does not show significant improvement in academic performance with the use of medications by healthy individuals. The increase in methylphenidate prescriptions has expanded the availability of the drug for non-medical uses. Although the efficacy of methylphenidate in the treatment of ADHD is well documented, few studies have analyzed the effect of the drug on unprescribed illicit use, so

understanding more about the effects of methylphenidate is also important.

**KEYWORDS:** Psychostimulants. Methylphenidate. Mechanism of Action. Indiscriminate Use of Medicines.

## 1 | INTRODUÇÃO

O metilfenidato é um agente psicotrópico comumente utilizado para o tratamento do distúrbio de déficit de atenção com ou sem hiperatividade e narcolepsia em crianças e adultos. O metilfenidato é um estimulante leve do Sistema Nervoso Central (SNC) atua no sistema de estimulação do tronco cerebral e no córtex. As formulações de metilfenidato de curta e longa duração são aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA) para uso no tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e narcolepsia (COHEN et al., 2015).

A conscientização para o distúrbio de déficit de atenção, bem como o uso não médico do metilfenidato para o aprimoramento cognitivo, aumentou nos últimos anos (ESHER; COUTINHO, 2017). O medicamento pode ser encontrado sob os nomes comerciais: Ritalina, Ritalina LA, Concerta, Tedeaga e Cloridrato de Metilfenidato (ANVISA, 2021).

Devido ao efeito estimulante do metilfenidato, onde aumenta a atenção e o nível de atividades motoras e cognitivas, o medicamento tem sido utilizado de forma desordenada por estudantes do ensino superior. A prevalência de uso entre estudantes atingiu 16%, sem diferença entre os gêneros. A maioria dos estudantes começaram a usar o medicamento depois de ingressar na universidade, e as razões citadas para justificá-lo estão relacionadas ao aprimoramento do desempenho acadêmico (FINGER; SILVA; FALAVIGNA, 2013).

Contudo, o uso indiscriminado de metilfenidato tem se tornado cada vez mais comum, devido às suas propriedades estimulantes, muito exploradas para o aumento do rendimento intelectual e fins recreativos, pois o metilfenidato é indicado para pessoas que sofrem com TDAH. Assim, a justificativa para o presente trabalho deve-se ao fato que, que o uso indiscriminado e elevado de medicamentos aumenta o estado de alerta, atenção e os níveis de atividades motoras e cognitivas por discentes do ensino superior, concurseiros, entre outros, ressaltando os malefícios do uso destes medicamentos sem a orientação médica e farmacêutica. Dessa forma, o objetivo geral do estudo foi abordar sobre o impacto do uso de metilfenidato por acadêmicos saudáveis tendo como propósito melhora cognitiva e retratar suas complicações proveniente do uso indiscriminado. E os objetivos específicos foram: demonstrar o mecanismo de ação do metilfenidato; descrever os riscos do uso indiscriminado do metilfenidato.

## 2 | MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de um trabalho de revisão de literatura com abordagem qualitativa, utilizando como bases de dados de pesquisa científica as seguintes plataformas:

LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), ScienceDirect, tendo como recorte temporal os últimos 10 anos (2010-2020). As principais palavras-chave utilizadas foram: psicoestimulantes, metilfenidato, mecanismo de ação, uso indiscriminado de medicamentos. Para a seleção dos artigos foram utilizados critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão foram: artigos disponíveis na íntegra, artigos no idioma português e inglês e artigos de 2010-2020. Os critérios de exclusão foram: artigos que não tivessem relação com o tema proposto, artigos indisponíveis na íntegra e artigos fora do recorte temporal escolhido.

## 3 | REFERENCIAL TEÓRICO

### 3.1 Mecanismo de Ação do Metilfenidato

O cloridrato de metilfenidato foi sintetizado pela primeira vez no ano de 1944, e somente comercializado no ano de 1955. O medicamento estimula o SNC e atua bloqueando a recaptação de dopamina e liberando dopamina e norepinefrina no espaço sináptico. No Brasil, esse medicamento é comercializado como Ritalina® (Novartis) e concerta ® (JanssenCilag) (BARROS; ORTEGA, 2011). No início esse estimulante era usado apenas no tratamento de fadiga crônica, letargia e narcolepsia (FARDIN; PILOTO, 2015).

A FDA, aprovou a metilfenidato nos Estados Unidos, como medicamento de uso na saúde humana em 1956, e nesse ano foi um sucesso, sendo o medicamento mais indicado, para tratamentos de sintomas como: depressão, cansaço e esquecimentos frequentes entre os idosos (SILVA JUNIOR et al., 2012).

Somente no final dos anos 60, a metilfenidato começou a ser utilizada no tratamento da atenção em crianças impulsivas e hiperativas, aplicando a elas o tratamento, sendo que entre os resultados observados pelos professores, foi a melhora do comportamento e no desenvolvimento escolar (SIGNOR; SANTANA, 2015). No Brasil, a metilfenidato foi aprovada em 1998, com indicação no tratamento de crianças com TDAH, além de ser prescrito para tratamento de obesidade e narcolepsia em adultos (HERRERA, 2015). A partir da aprovação neste mesmo ano, surgiu a obrigatoriedade de prescrição médica para venda, através de notificação de receita amarela (Lista A3), de acordo com a portaria SVS/MS n° 344, de 12 de maio de 1998 (ANVISA, 2012).

O medicamento é um estimulante leve do SNC, disponível em comprimidos de 10, 20, 30 ou 40 mg para administração oral. O metilfenidato 10 mg está disponível em embalagens de 30 a 60 comprimidos e os comprimidos com 20, 30 e 40 mg com embalagens de 30 comprimidos (SILVA ANDRADE et al., 2018).

A medicação é vendida em cápsulas de ação imediata e de ação prolongada (ER), sendo que as duas formulações variam na duração da ação clínica: ação imediata com 7-8 horas e ação prolongada cerca de 12 h. Mudar a formulação ação imediata para ação prolongada é muitas vezes necessária para proporcionar uma melhor conformidade e

conveniência, no entanto, a interrupção tem sido relatada como nem sempre bem-sucedida (KRAUT et al., 2013).

O metilfenidato é absorvido imediatamente pelo trato gastrointestinal, mas apresenta baixa biodisponibilidade, em torno de 30%, uma vez que passa por um extenso metabolismo durante a primeira passagem. Os níveis plasmáticos máximos são observados entre 1,5 e 2,5 horas após a administração oral de ação imediata. O medicamento tem uma baixa afinidade pelas proteínas plasmáticas, de aproximadamente 15%. No entanto, sua propriedade de ligação é muito forte. A principal transformação ocorre no fígado, aparentemente como resultado da ação da carboxilesterase-1 (hCE-1) na desesterificação do metilfenidato em ácido ritalínico, seu principal metabólito. Cerca de 75% da excreção urinária compreende ácido ritalínico, em comparação com apenas 1% do medicamento inalterado (FREESE et al., 2012).

O metilfenidato costuma ser eficaz tanto no tratamento da narcolepsia, quanto no transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. Sendo rapidamente absorvido após administração oral e atinge concentrações máximas no plasma em cerca de 2h. O metilfenidato é um racemato; seu enantiômero (+) mais potente possui meia-vida de 6h, enquanto o enantiômero (-) de menor potência tem meia-vida de 4h. As concentrações no cérebro excedem as do plasma. O principal metabólito da urina é um produto desesterificado, o ácido ritálico, que responde por 80% da dose. O uso é contraindicado em pacientes com glaucoma (CLARK et al., 2013).

Segundo Freese et al. (2012), no SNC, o mecanismo de ação dos neurotransmissores, tais como dopamina e norepinefrina depende principalmente da ação de transportadores de pré-sinápticos específicos, tais como os transportadores de dopamina, cujo papel é o de recaptação de neurotransmissores, interrompendo o seu efeito.

Esse psicoestimulante aumenta a atividade do SNC através da inibição na recaptação dos neurotransmissores noradrenalina e dopamina. Como sugerem modelos de TDAH, está associado a deficiências funcionais em alguns dos sistemas de neurotransmissores do cérebro, particularmente aqueles que envolvem dopamina nas vias mesocortical e mesolímbica e noradrenalina no córtex pré-frontal (SILVA ANDRADE et al., 2018).

Psicoestimulantes como estes medicamentos podem ser eficazes no tratamento do TDAH, porque aumentam a atividade dos neurotransmissores nesses sistemas. Quando a recaptação desses neurotransmissores é interrompida, sua concentração e efeitos na sinapse aumentam e duram mais, respectivamente. Portanto, é chamado inibidor da recaptação da norepinefrina-dopamina. Ao aumentar os efeitos da norepinefrina e dopamina, o metilfenidato aumenta a atividade do SNC e produziu efeitos como aumento da vigilância, fadiga combatida e atenção aprimorada. O medicamento é mais ativo nos níveis de modulação da dopamina e, em menor grau, da noradrenalina (BONADIO; MORI, 2013).

O mecanismo de ação do metilfenidato costuma ser chamado de aminas de ação

indireta, pois causa a liberação de transmissores (noradrenalina, dopamina e serotonina) a partir dos terminais nervosos pré-sinápticos, em vez de ter efeitos agonistas diretos sobre os receptores pós-sinápticos, e, bloqueia a receptação dos neurotransmissores (VIDEBECK, 2012), atuando na inibição da recaptação da dopamina e da noradrenalina.

O metilfenidato bloqueia a recaptação de dois neurotransmissores, noradrenalina e dopamina, pelos neurônios pré-sinápticos. Mais especificamente, inibe os transportadores desses neurotransmissores, aumentando a concentração de dopamina e noradrenalina na fenda sináptica. No geral, isso cria seu efeito estimulante clássico no SNC, principalmente no córtex pré-frontal. Deriva quimicamente da fenetilamina e benzilpiperazina. Ele sofre metabolismo do fígado em ácido ritalínico através de um processo chamado desesterificação via carboxilesterase CES1A1. Comparado a outros medicamentos (anfetaminas) que são derivados da fenetilamina, o medicamento pode aumentar a taxa de disparo dos neurônios. Também é um agonista fraco no receptor 5HT1A, que é um mecanismo adicional que contribui para o aumento dos níveis de dopamina (FIGUERÔA; MARTINS, 2019).

Com o aumento dos níveis de dopamina, metilfenidato pode proporcionar neuro proteção em certas condições, como a doença de Parkinson, que envolve perda de neurônios dopaminérgicos e abuso de metanfetamina. Esse efeito ocorre não apenas pela inibição direta do transportador de dopamina, mas também pela regulação indireta do transportador de monoamina vesicular. As interações combinadas com esse medicamento têm nesses dois transportadores reduzem a quantidade de dopamina que se acumula no citoplasma nos pacientes. com essas condições, impedindo assim a formação de espécies reativas de oxigênio que seriam perigosamente tóxicas para o cérebro (BRANT; CARVALHO, 2012).

### 3.2 Uso do Metilfenidato entre Estudantes

Medicamentos estimulantes estão sendo utilizados por estudantes, no intuito de manter a atenção e concentração, aumentar a memória, aumentar a capacidade intelectual, diminuindo assim, a necessidade de descanso (CRUZ et al., 2011). Devido ao seu provável benefício para a cognição, o metilfenidato é frequentemente usado por razões não médicas, principalmente entre estudantes universitários, seja por lazer, para aumentar o tempo de despertar, perda de peso e, melhora do desempenho cognitivo, acadêmico e profissional ou para fins recreativos (MORGAN et al., 2017).

O termo uso não médico de medicamentos prescritos é definido pelo *United Nations Office on Drugs and crime* (UNODECs) como a ingestão de medicamentos prescritos, obtidos por prescrição ou de outra forma, exceto na forma ou pelos motivos ou período prescrito, ou por uma pessoa para quem o medicamento não foi prescrito (UNODECs, 2011). Em contraste, o uso *off-label* nos Estados Unidos (EUA) implica que os regulamentos da FDA permitem que os médicos prescrevam medicamentos aprovados para outras indicações que não as pretendidas, e o uso indevido refere-se ao uso incorreto e impróprio ou má aplicação (FDA, 2018a).

No Brasil, a Resolução RDC nº 6, de 18 de fevereiro de 2014 dispõe sobre a atualização do Anexo I, Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial, da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998 e dá outras providências incluiu o metilfenidato na categoria A3 (substâncias psicotrópicas), e está sujeito a prescrição controlada como resultado do alto risco de dependência química (BRASIL, 2014). Essas estratégias representam tentativas de restringir o acesso da população geral (especialmente indivíduos jovens) a medicamentos psicoestimulantes (ANDRADE et al., 2018).

As indicações legais para o uso do metilfenidato são limitadas a crianças com diagnóstico de TDAH, nas quais o medicamento melhora o estado de atenção e concentração. A Convenção das Nações Unidas sobre Substâncias Psicotrópicas de 1971 classificou o metilfenidato como uma droga psicotrópica com risco de abuso e dependência, portanto, sua prescrição é controlada (BRANT; CARVALHO, 2012).

Contudo, o uso do metilfenidato para aprimoramento cognitivo é um assunto que tem recebido muita atenção na literatura e nos círculos acadêmicos nos últimos tempos em todo o mundo. Estudantes parecem estar envolvidos no uso *off-label* do metilfenidato e isso representa um dano potencial à sociedade e ao indivíduo, pois o perfil dos efeitos colaterais de longo prazo desse medicamento ainda continua desconhecido (TOLENTINO; SILVA NETTO, 2019).

O uso não médico das chamadas drogas inteligentes entre estudantes com o objetivo de aumentar o desempenho mental tem atraído considerável atenção da mídia nos últimos anos. Esse comportamento é visto principalmente como um mecanismo de enfrentamento para alunos que estão sob enorme pressão para ter um bom desempenho acadêmico nas universidades e faculdades (FINGER; SILVA; FALAVIGNA, 2013).

O uso farmacológico de metilfenidato tem aumentado no meio acadêmico, principalmente entre universitários, a tal ponto que o uso de psicostimuladores para melhorar o desempenho acadêmico é considerado um problema de saúde pública em vários países. Dados americanos de 2003 estimam que 4,1 milhões de pessoas acima de 12 anos já haviam usado metilfenidato pelo menos uma vez na vida sem receita médica. Além disso, a produção e o consumo de drogas aumentaram acentuadamente nas últimas décadas. Segundo o relatório das Nações Unidas sobre a produção de agentes, a produção mundial de metilfenidato aumentou de 2,8 toneladas em 1990 para quase 38 toneladas em 2006, sendo os Estados Unidos o principal produtor e consumidor (VOLKOW et al., 2010).

No Brasil, a quantidade de metilfenidato, importado ou produzido no território nacional, passou de 122 kg em 2003 para 578 kg em 2012, um aumento de 373%. No mesmo período, o uso de drogas aumentou 775%, tornando o Brasil o segundo maior mercado consumidor de drogas (DOMITROVIC; CALIMAN, 2018).

Segundo o *International Narcotics Control Board* (2019), o metilfenidato foi considerado o estimulante mais consumido em todo o mundo. A produção global começou

a aumentar a partir de 2012 e atingiu 76 toneladas em 2016, onde em 2018, esse número diminui para 62,7 toneladas.

Estudantes muitas vezes recorrem ao consumo dessas substâncias como um estimulante para ajudá-los a recuperar o atraso nos estudos, o que os permite compensar o tempo perdido em outras atividades. Estudos epidemiológicos mais recentes sobre o uso de substâncias entre estudantes enfocam cada vez mais o aspecto do aprimoramento do desempenho acadêmico (TOLENTINO; SILVA NETTO, 2019). Vários estudos expressaram preocupação com o aumento significativo das prescrições de metilfenidato em geral, e sobre o maior risco de uso não médico da substância em particular (GUMY; HUISSOUD; DUBOIS-ARBER, 2010; HERMAN et al., 2011; FRANK et al., 2011; HABIBZADEH et al., 2011; BARROS; ORTEGA, 2011; CALIMAN; DOMITROVIC, 2013).

No Brasil, um estudo sobre a representação social do uso do metilfenidato e a melhora cognitiva farmacológica em um grupo de universitários evidenciou essa prática como uma realidade no país (CÂNDIDO et al., 2019). Um outro estudo de Barros e Ortega (2011), analisou a opinião de universitários brasileiros sobre os motivos que levaram uma pessoa a usar estimulantes para otimizar o desempenho, onde no estudo constatou que as pressões sociais para melhorar o desempenho eram o principal motivo. Nesse sentido, também foi relatada a percepção de que a carga social existente no ambiente universitário exigia muita competitividade.

Um outro estudo brasileiro também com estudantes de psicologia da Universidade Estadual de Minas Gerais publicou em 2020, que as pressões sociais e acadêmicas, assim como a competição, foram os principais motivos do uso não prescrito do medicamento. O uso de estimulantes apresentou efeito positivo no desempenho cognitivo, sendo que as estratégias de regulação do sono (36%), consumo de café (35,6%) e exercícios também foram adotadas por esses alunos (MELO; SOUZA, 2020).

### 3.3 Riscos do Uso Indiscriminado do Metilfenidato entre Estudantes

O metilfenidato tem uma longa história de ser um medicamento eficaz para o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). Contudo, o uso não médico de metilfenidato aumentou, principalmente entre estudantes universitários. Os dados atuais sugerem que o uso indiscriminado é um problema comum de saúde com uma prevalência de desvio de medicamentos prescritos estimulantes de aproximadamente 5–10% dos estudantes do ensino médio e 5–35% dos estudantes universitários (GUMY; HUISSOUD; DUBOIS-ARBER, 2010).

Do ponto de vista das políticas, há a necessidade de reconhecer o significado e os riscos do uso de medicamentos não médicos. Do ponto de vista do tratamento, se o uso de estimulantes de prescrição não médica continuar a aumentar, é possível que se torne mais difícil para os médicos prescrever medicamentos para TDAH quando clinicamente necessário por medo de que os medicamentos sejam usados indevidamente (CÂNDIDO et al., 2019).

O uso do metilfenidato entre estudantes sem diagnóstico de TDAH pode proporcionar, motivação durante as aulas, diminuição do sono e até melhora na percepção dos rendimentos, porém é um mito que ocorra o aumento no processamento da aprendizagem. Diante dessa situação é de suma importância o controle mais rigoroso pelos órgãos competentes, bem como a conscientização da população sobre os riscos existentes pelo uso e abuso do metilfenidato (COLI; SILVA; NAKASU, 2016).

A FDA exigiu que os fabricantes desses medicamentos coloquem uma advertência de caixa preta nos medicamentos, destacando o potencial de consequências graves resultantes do uso indevido. O aviso informa aos médicos e pacientes que o uso indevido do medicamento pode causar morte súbita e eventos adversos cardiovasculares graves. O aviso também identifica de forma proeminente que o medicamento possui alto potencial para abuso e adverte contra a possibilidade de as pessoas obterem anfetaminas para uso não terapêutico ou distribuição a terceiros (FDA, 2018b).

A maioria das pesquisas sobre o uso indiscriminado de estimulantes de prescrição se concentrou em estudantes universitários. O uso sem receita de estimulantes aumentou nessa população, na medida em que o uso indevido de estimulantes de prescrição é o segundo lugar apenas para a maconha como a forma mais comum de uso de drogas ilícitas entre estudantes universitários (MONTEIRO et al., 2017).  Ainda segundo o estudo de Monteiro et al. (2017) de 9161 alunos de graduação relataram uma taxa de uso indevido de 8,1% sem valor estimado de estimulantes entre estudantes universitários, incluindo 5,4% no ano de 2016. Um estudo sobre o uso indiscriminado e o desvio dos medicamentos prescritos para TDAH, verificou que 89 (oitenta e nove), dos 115 (cento e quinze) alunos (69%) usaram os medicamentos para TDAH conforme prescrito, enquanto 36 (trinta e seis) (31%) haviam usado durante a faculdade utilizando doses maiores ou mais frequentes do que foi prescrito ou foram usadas medicações de outras pessoas. Embora a maioria dos alunos tenha usado a medicação para TDAH conforme prescrito, o uso indevido e o desvio não são incomuns (KONFLANZ; SILVA; DALLAGNOL, 2014).

As razões pelas quais os estimulantes com prescrição são mal utilizados são numerosas e incluem euforia até fatores estressantes relacionados ao seu ambiente educacional. De acordo com uma pesquisa com 334 estudantes universitários com diagnóstico de TDAH que tomaram estimulantes de receita, 25% usaram seus próprios medicamentos prescritos (LEONARDO; SUZUKI, 2016; CLEMOW; WALKER, 2014).

Sintomas psiquiátricos de raiva extrema com ameaças de comportamento agressivo podem ocorrer no abuso de metilfenidato. Quando altas doses são tomadas, delírio, agressividade, estados de pânico e alucinações têm sido observados. De fato, o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quarta edição (DSM-IV), não diferencia entre anfetaminas e metilfenidato em relação aos sinais e sintomas de toxicidade. O DSM-IV continua a afirmar: A maioria dos efeitos de anfetaminas e drogas parecidas com anfetaminas é similar à cocaína. O metilfenidato pode ser mais potente que a anfetamina

quando abusado. Embora o DSM-IV relacione os problemas da cocaína e da anfetamina separadamente, o perfil clínico de cada um deles é bastante semelhante (APA, 2013).

## 4 I CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estimulantes como metilfenidato são geralmente prescritos para tratar transtornos de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). Esses medicamentos vêm ganhando cada vez mais popularidade entre estudantes universitários, por acreditarem que podem ajudar a melhorar o desempenho acadêmico. Verificou-se através da presente revisão, que os estudantes usam metilfenidato para fins não médicos, principalmente para melhorar os resultados acadêmicos. O aumento nas prescrições do metilfenidato expandiu a disponibilidade do medicamento para usos não médicos. Embora a eficácia do metilfenidato no tratamento do TDAH esteja bem documentada, poucos estudos analisaram o efeito da droga no uso ilícito não prescrito, assim, compreender mais sobre os efeitos do metilfenidato também é importante. Os fármacos estimulantes são usados de forma indiscriminada entre estudantes acadêmicos no intuito de elevar o humor, melhorar o estudo, a capacidade intelectual, a memória e a concentração, e a cognição. Entende-se que uso indiscriminado e desacompanhado pode trazer consequências para o usuário, o que demonstra a necessidade de um melhor entendimento sobre o assunto. Desse modo, mais estudos são necessários para confirmar a prevalência do uso de estimulantes não prescritos para melhorar o desempenho acadêmico entre estudantes e para confirmar os fatores associados a esse uso.

## REFERÊNCIAS


ANDRADE, L. S.; et al. Ritalina, uma droga que ameaça a inteligência. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v. 7, n. 1, p.1-14, 2018.

ANVISA, SNGPC. Boletim de Fármaco epidemiologia. **Prescrição e consumo de metilfenidato no Brasil:** identificando riscos para o monitoramento e controle sanitário, nº 2, jul./dez, 2012. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/sngpc/boletins/2012/boletim_sngpc_2_2012_corrigido_2.pdf>. Acesso em: 15 de ago.2021.

ANVISA. Agência de Vigilância Sanitária. **Bulário eletrônico**. Disponível em:< http://portal.anvisa.gov.br/bularioeletronico1> acesso em: 10 de ago. 2021.

APA. American Psychiatric Association. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV).** 5th Edn Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.

BARROS, Denise; ORTEGA, Francisco. Methylphenidate and pharmacological cognitive enhancement: social representations of university students. **Saúde e Sociedade**, v. 20, p. 350-362, 2011.

BONADIO, R. A.A.; MORI, N.N.R. **Transtorno de déficit de atenção/ hiperatividade:** diagnóstico da prática pedagógica. Maringá: Eduem, 2013.

BRANT, L.; CARVALHO, T. Methylphenidate: medication as a “gadget” of contemporary life. **Interface - Comunic. Saúde, Educ**., v.16, n.42, p.623-36, julho-set. 2012.

BRASIL. **Resolução - RDC nº- 6, de 18 de fevereiro de 2014**. Disponível em: < http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/DiogoPracz/Vigilancia_Sanitaria/NotasTecnicas/RDC_06de2014_ListaAtualizadaControlados.pdf>. Acesso em: 30 de ago. 2021.

BRZOZOWSKI, F. S; CAPONI, S. Medicamentos estimulantes: uso e explicações em casos de crianças desatentas e hiperativas. (“Representações da mídia escrita/digital para o transtorno ...”). **Cadernos Brasileiros de Saúde Mental/Brazilian Journal of Mental Health**, v. 7, n. 15, p. 1-23, 2015.

CALDAS, Nathália Rodrigues de Araujo. **Efeitos do uso da cocaína em gestantes e suas principais consequências para o recém-nascido**. 2018. Disponível em: <  https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/prefix/13062f>. Acesso em: 30 de ago. 2021.

CÂNDIDO, Raissa Carolina Fonseca et al. Prevalence of and factors associated with the use of methylphenidate for cognitive enhancement among university students. **Einstein (São Paulo**), v. 18, 2019.

CLARK, M. A.; et al. **Farmacologia ilustrada**. Porto Alegre: Artmed, 2013.

CLEMOW, D. B.; WALKER, D.J. O potencial de uso indevido e abuso de medicamentos no TDAH: uma revisão. **Medicina pós-graduação**, v. 126, n. 5, p. 64-81, 2014.

COLI, A. C. M.; et al. Uso não Prescrito de Metilfenidato entre Estudantes de uma Faculdade de Medicina do Sul de Minas Gerais/Non-Medical use of Methylphenidate among Students of a Medical School in the Southern of Minas Gerais State. **Revista ciências em saúde**, v. 6, n. 3, p. 121-132, 2016.

COHEN, Yael Givon et al. Methylphenidate use among medical students at Ben-Gurion University of the Negev. **Journal of neurosciences in rural practice**, v. 6, n. 03, p. 320-325, 2015.

CRUZ, T. C.S.C.; et al. Unpublished use of methylphenidate among medical students of the Federal University of Bahia. **Gazeta Médica da Bahia**, n. 1, 2011.

DOMITROVIC, Nathalia; CALIMAN, Luciana Vieira. As controvérsias sócio-históricas das práticas farmacológicas com o metilfenidato. **Psicologia & Sociedade**, v. 29, 2018.

DUONG, SOPHIE; CHUNG, Kara; WIGAL, Sharon B. Metabolic, toxicological, and safety considerations for drugs used to treat ADHD. **Expert Opin Drug Metab Toxicol**. v. 8, n. 5, p. 543-552, 2012.

ESHER, Angela; COUTINHO, Tiago. Uso racional de medicamentos, farmaceuticalização e usos do metilfenidato. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, p. 2571-2580, 2017.

FARDIN, C.E.; PILOTO, J. A.R. Uso indiscriminado do metilfenidato para o aperfeiçoamento cognitivo em indivíduos saudáveis. **Revista UNINGÁ Review**. v.23, n.3, p.98-103, 2015.

FDA. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Suicidality in children and adolescents being treated with antidepressant medications**. 2018a.Disponível em: https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/suicidality-children-and-adolescents-being-treated-antidepressant-medications. Acesso em: 30 de ago. 2021.

FDA. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Understanding the unapproved use of "off-label" approved drugs.**2018b. Disponível em: https://www.fda.gov/patients/learn-about-expanded-access-and-other-treatment-options/understanding-unapproved-use-approved-drugs-label. Acesso em: 13 de set. 2021.

FIGUERÔA, Eduardo; MARTINS, Cleverson Antônio Ferreira. Revisão sobre as propriedades farmacológicas do metilfenidato. **Revista Eletrônica Biociências, Biotecnologia e Saúde**, v. 12, n. 23, p. 39-45, 2019. Disponível em: https://seer.utp.br/index.php/GR1/article/view/2272. Acesso em: 5 de ago.2021.

FINGER, William; SILVA, Emerson Rodrigues da; FALAVIGNA, Asdrubal. Use of methylphenidate among medical students: systematic review. **Journal of the Brazilian Medical Association**, v. 59, n. 3, p. 285-289, 2013.

FRANKE, Andreas G. et al. non-medical use of prescription stimulants and illicit use of stimulants for cognitive enhancement in pupils and students in Germany. **Pharmacopsychiatry**, v. 44, n. 02, p. 60-66, 2011.

FREESE, Luana et al. non-medical use of methylphenidate: a review. **Trends in psychiatry and psychotherapy**, v. 34, p. 110-115, 2012.

GUMY, Cedric; HUISSOUD, Thérèse; DUBOIS-ARBER, Françoise. Prevalence of methylphenidate prescription among school-age children in a Swiss population: increase in the number of prescriptions in the Swiss canton of Vaud from 2002 to 2005, and changes in patient demographics. **Journal of attention disorders**, v. 14, n. 3, p. 267-272, 2010.

HABIBZADEH, Afshin et al. Illicit use of methylphenidate among Iranian medical students: prevalence and knowledge. **Drug design, development, and therapy**, v. 5, p. 71, 2011.

HERMAN, Lawrence et al. O uso de estimulantes prescritos para melhorar o desempenho acadêmico entre estudantes universitários em programas de saúde. **Journal of Physician Assistant Education (Physician Assistant Education Association),** v. 22, n. 4, 2011.

HERRERA, M.H. O transtorno do déficit de atenção e hiperatividade: estudo sobre a promoção publicitária do metilfenidato. ("Da depressão ao transtorno de déficit de atenção e ...") **Trabalhos Completos Apresentados nos Seminários Temáticos da V Reunião de Antropologia da Ciência e Tecnologia**. v.2, n.2, p.1-147, 2015.

INTERNATIONAL NARCOTICS CONTROL BOARD. **Psychotropic Substances**. 2019. Disponível em: https://www.incb.org/documents/Psychotropics/technical-publications/2019/PSY_Technical_Publication_2019.pdf. Acesso em: 13 de set. 2021.

ITABORAHY, C.; ORTEGA, F. O metifenidato no Brasil: uma década de publicações. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, p. 803-816, 2013.

KONFLANZ, K. L.; SILVA, J. M.; DALLAGNOL, B. G. Uso de anfetamínicos e de anorexí-genos por estudantes no município de Santo Ângelo–RS. **Saúde (Santa Maria)**, p. 81-86, 2014.

KRAUT, A.A. et al. Comorbidades em crianças com TDAH tratadas com metilfenidato: um estudo de banco de dados. **BMC psiquiatria**, v. 13, n. 1, p. 11 de 2013.

LEONARDO, N. S. T.; SUZUKI, M. A. Medicalization of behavior problems in school: teachers' perspectives. **Fractal: Revista de Psicologia**, v. 28, n. 1, p. 46-54, 2016.

MELO, Thaís Silva; SOUZA, Ronaldo Santhiago Bonfim. ''Pílula do estudo'': uso do metilfenidato para aprimoramento cognitivo entre estudantes de psicologia da Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG). **Health Sciences Journal**, v. 10, n. 2, p. 56-62, 2020.

MONTEIRO, B. M. et al. Metilfenidato e melhoramento cognitivo em universitários. **SMAD Revista Eletrônica Saúde Mental Álcool e Drogas (Edição em português)**, v. 13, n. 4, p. 232-242, 2017.

MORGAN, H. L.; et al. The Consumption of Brain Stimulants by Medical Students at a University in Southern Brazil: Prevalence, Motivation, and Perceived Effects. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 41, n. 1, p. 102-109, 2017.

SIGNOR, R. C. F; SANTANA, A. P. O. A outra face do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade. **Distúrbios da Comunicação**, v. 27, n. 1, 2015.

SILVA JÚNIOR, D. S.; et al. Prevalência do uso de metilfenidato entre acadêmicos de medicina do centro universitário Unirg–Tocantins. **Revista Cereus**, v. 8, n. 3, p. 172-188, 2016.

SNYMAN, J. R. Monthly index of medical specialities. **Cape Town: Magazine Publishers Association of South Africa**, v. 53, n. 11, 2014.

TOLENTINO, Jacqueline Elene de Faria; DA SILVA NETTO, José Paulo. "O uso off label de metilfenidato entre estudantes de medicina para aprimoramento do desempenho acadêmico." ("O uso off label de metilfenidato entre estudantes de ..."). **Comunicação em Ciências da Saúde**, v. 30, n. 01, 2019.

UNODECs. United Nations Office on Drugs and crime. **O uso não médico de medicamentos prescritos:** Questões de orientação de políticas. Nova York: UNODC; 2011. Disponível em: http://www.unode.org/documents/drug-prevention-and-treatment/nonmedical-use-prescription.pdf. Acesso em: 13 de set. 2021.

VIDEBECK, S. L. **Enfermagem em saúde mental e psiquiatria**. Porto Alegre: Artmed, 2012. 536 p.

VOLKOW, N. D. et al. Methylphenidate attenuates limbic brain inhibition after cocaine-cues exposure in cocaine abusers. **PLoS One**, v. 5, n. 7, p. e11509, 2010.

## SOBRE A ORGANIZADORA

**DÉBORA LUANA RIBEIRO PESSOA** - Possui graduação em Farmácia, com habilitação em Análises Clínicas pela Universidade Federal do Maranhão (2005). Em 2007 se especializou em Hematologia Clínica, pela Universidade Federal do Maranhão. Possui também especializações em Saúde da Família (Universidade Cândido Mendes – 2010), Tecnologias e Educação à distância (Universidade Cidade de São Paulo – 2011), Docência do Ensino Superior (Faculdades Signorelli – 2012) e Farmacologia Aplicada à prática clínica (Unileya – 2019). Obteve seu Mestrado em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Maranhão (2008) e o Doutorado em Biotecnologia – Rede Nordeste de Biotecnologia (2016) da Universidade Federal do Maranhão, na área de concentração em Produtos Naturais. Professora Adjunta desde 2014 na Universidade Federal do Maranhão, Campus Pinheiro, dos cursos de Medicina e Enfermagem, nas áreas de Aspectos Morfofuncionais do ser humano (Farmacologia) e Epidemiologia. Atua como Pesquisadora vinculada ao Laboratório de Pesquisa e Pós-graduação em Farmacologia, no Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Maranhão, nas áreas de Toxicologia e Farmacologia de produtos naturais, com ênfase em atividade gástrica. Também desenvolve pesquisas na área de Práticas Integrativas e Complementares em saúde. Consultora da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Maranhão - FAPEMA. Membro Pesquisador do Consórcio Acadêmico Brasileiro de Saúde Integrativa (CABSin). Atualmente a autora tem se dedicado a projetos de pesquisa e e extensão desenvolvendo estudos na área da Farmacologia de Produtos Naturais e Práticas Integrativas e complementares em saúde com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais.

## ÍNDICE REMISSIVO

### A



### B



### C



### D



### E



### F

# Implicações teóricas e práticas das características da FARMÁCIA


www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

@atenaeditora

www.facebook.com/atenaeditora.com.br

# Implicações teóricas e práticas das características da FARMÁCIA


www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br
@atenaeditora
www.facebook.com/atenaeditora.com.br